

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO**

**DIPARTIMENTO BIOMEDICO DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DIBIMIS**

---

**Dottorato di ricerca in pneumologia sperimentale e clinica:**

**XXIV Ciclo SSD MED 10**

**Coordinatore Ch.ma Prof.ssa Maria Rosaria Bonsignore**

**Correlazioni radiologico-funzionali  
nell'inquadramento delle pneumopatie croniche  
diffuse**

**Dottorando**

**Dott.ssa Maria Bellia**

**Tutor**

**Ch.mo Prof . Nicola Scichilone**

---

## **Indice**

<b>Premesse e scopo della tesi</b>	pag. 3
<b>Rivoluzione tecnologica vs rivoluzione demografica ed epidemiologica</b>	pag. 6
<b>Tematica 1</b>	
La diagnosi di enfisema	pag. 9
<b>Tematica 2</b>	
La valutazione degli effetti dell'inspirazione profonda sul comportamento delle vie aeree nella patologia bronco ostruttiva	pag. 28
<b>Tematica 3</b>	
Il contributo dell'imaging nello studio di pneumopatie infiltrative diffuse	pag. 35
<b>Presentazione delle ricerche condotte sulla tematica 1</b>	
La diagnosi di enfisema	pag. 43

## **Presentazione delle ricerche condotte sulla tematica 2**

La valutazione degli effetti dell'inspirazione profonda sul  
comportamento delle vie aeree nella patologia bronco  
ostruttiva

pag. 50

## **Presentazione delle ricerche condotte sulla tematica 3**

Il contributo dell'imaging allo studio di pneumopatie  
infiltrative diffuse

pag. 51

**Considerazioni finali**

pag. 55

**Tabelle e Figure**

pag. 57

**Legende**

pag. 68

**Bibliografia**

pag. 71

## **Premesse e scopo della tesi**

Nella medicina moderna il rapporto tra struttura e funzione costituisce un tema di grande interesse speculativo, ma è anche connesso con importanti risvolti pratici. Le pneumopatie croniche a carattere diffuso (pneumopatie infiltrative diffuse, PID ed enfisema) costituiscono un campo assai promettente al riguardo a causa dei rilevanti progressi compiuti sotto il profilo immuno-patogenetico, ma soprattutto per effetto degli straordinari sviluppi cui sono andate incontro negli ultimi anni le metodiche di rappresentazione per immagini. Le PID, da una parte, sono un gruppo di condizioni morbose complesso ed eterogeneo, che spesso esitano in un sovvertimento strutturale e funzionale rappresentato dalla fibrosi. L'enfisema, e più in generale la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), che dell'enfisema è in genere al fondamento, rappresentano il problema di maggior rilevanza socio-sanitaria della pneumologia clinica. L'introduzione della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) ha notevolmente modificato le prospettive di inquadramento di queste condizioni, aprendo nuovi orizzonti nell'interpretazione attraverso valutazioni di correlazione dei rilievi morfo-radiologici con quelli di indagini clinico-funzionali sempre più sofisticate. Nelle condizioni morbose citate si delinea una storia naturale complessa con fasi precoci contrassegnate prevalentemente dal danno funzionale e fasi più avanzate o tardive in cui prevalgono i disordini strutturali e funzionali irreversibili,

espressi da una parte dal “polmone ad alveare”, dall'altra dall'enfisema esteso e distruttore. La lunghezza dell'arco temporale entro cui si realizza questo percorso ha un evidente rilievo: ne discende che non sono di secondaria importanza le conseguenze dell'incremento di longevità della popolazione che rischiano di rendere meno distinta la differenziazione tra effetti della senescenza ed effetti della pneumopatia.

In questo più vasto ambito un settore di indagine di crescente interesse per i risvolti terapeutici è quello che riguarda lo studio delle vie aeree (con particolare riferimento a quelle distali di più piccolo calibro) e degli effetti di interazione che si esercitano tra queste ultime ed il parenchima polmonare. E' noto infatti che condizione affinché le vie aeree periferiche (prive di supporto cartilagineo e dotate di una componente muscolare di parete poco consistente) siano mantenute pervie è l'integrità anatomica dei setti interalveolari che trovano inserzione radialmente sulle vie aeree. Come sarà discusso più avanti, questa situazione anatomica condiziona una interdipendenza che a sua volta genera una duplice serie di conseguenze: da una parte la suscettibilità a variazioni di calibro con i cambiamenti di volume polmonare, dall'altra il rischio di modificazioni (perdita di stabilità) in caso di danno diffuso a carico del parenchima alveolare.

A fronte della molteplicità e diversità dei corrispettivi radiologico-funzionali che in tal modo si compongono, si delinea una spiccata

eterogeneità dei quadri clinici che fa parlare di “fenotipi” con riferimento alle specificità di presentazione ed alle caratteristiche di responsività al trattamento.

Questa tesi ha lo scopo di presentare l'applicazione dell'approccio integrato clinica-funzione-immagini all'inquadramento di tre diverse tematiche di rilevante interesse pneumologico:

- - la diagnosi di enfisema;
- - la valutazione degli effetti dell'inspirazione profonda sul comportamento delle vie aeree nella patologia broncoostruttiva;
- - il contributo dell'imaging nello studio di pneumopatie infiltrative diffuse.

Nella seconda parte verranno discusse le ricerche condotte dalla candidata durante il triennio del corso di dottorato su ciascuna delle tre tematiche appena enunciate e saranno presentati i prodotti di tali ricerche.

## **Rivoluzione tecnologica vs rivoluzione demografica ed epidemiologica**

In campo medico gli ultimi decenni sono stati segnati dagli straordinari progressi delle tecnologie relative tanto all'acquisizione di informazioni clinicamente utili, quanto all'elaborazione delle informazioni stesse: tale elaborazione è finalizzata ad estrarre i contenuti informativi, integrando approcci diversi, sino a fornire una attendibile chiave interpretativa della fisiopatologia e dell'evoluzione clinico-funzionale dei quadri morbosi.

Indubbiamente il settore nel quale tali progressi hanno determinato il più elevato impatto in termini di resa interpretativa è quello della diagnostica per immagini. In particolare la radiodiagnostica ha cessato di rappresentare un supporto ancillare alla diagnostica clinica e funzionale. Essa invece svolge oggi un ruolo centrale in quanto fornisce agevolmente approfonditi dati strutturali e può integrarli nell'ambito dell'approccio medico complessivo, configurandosi in molte occasioni come vera e propria metodologia funzionale.

Questa rivoluzione tecnologica ha coinciso con una rivoluzione epidemiologica e demografica. Infatti si sono accresciuti l'interesse e la preoccupazione nei confronti delle malattie croniche invalidanti. Il diabete, lo scompenso cardiaco, la BPCO, il Parkinson forniscono altrettanti esempi di fenomeni complessi, accomunati da una degenerazione progressiva di organi e sistemi che in soggetti predisposti si accentua progressivamente

con l'invecchiamento, sino a dispiegarsi nel modo più pieno in età geriatrica.

D'altra parte il progressivo decremento della natalità e della mortalità ha condotto ad un invecchiamento della popolazione con un rallentamento o un differimento della comparsa di disabilità (Vaupel, 2010): l'aumento dell'aspettativa di vita è connesso con il miglioramento delle condizioni igieniche individuali e generali, con la maggiore efficacia delle cure mediche e con la raggiunta adeguatezza della condizione nutrizionale. Paradossalmente l'invecchiamento ha reso possibile il manifestarsi in soggetti ordinariamente considerati "in buona salute" di un complesso di fenomeni di involuzione senile delle strutture anatomiche e delle capacità funzionali sinora ignorati o minimizzati. Prima fra tutti si pone la riduzione "fisiologica" delle capacità riparative del danno da usura.

Per questa via ha trovato impropriamente alimento l'antico pregiudizio secondo il quale "senectus ipsa morbus"(Terenzio, 180 a.C.). Fragilità, disabilità, riduzione della destrezza sono stati assunti come caratteristiche negative che connotano l'essere anziano. Solo negli anni più recenti ha cominciato a farsi strada un concetto diverso: secondo tale impostazione la vecchiaia è certamente da considerare una stagione di declino; tuttavia essa può essere vissuta in condizioni di qualità almeno accettabile, se non ottimale, attraverso l'applicazione di strategie diverse con cui far fronte ai deficit strutturali e funzionali.



Il nodo difficile posto al centro della riflessione sul fenomeno dell'invecchiamento è definire se e quando l'anziano deve essere considerato un infermo bisognoso di cure. Il problema è riconducibile ad una sorta di ossimoro quale è quello del carattere "fisiologico" delle alterazioni "patologiche" proprie della senescenza. Inoltre lo scenario è reso più complesso a causa dell'interazione tra tali alterazioni (che in quanto universali sono riguardate come "normali") ed altre alterazioni non altrimenti riguardabili se non come "patologiche", in quanto causate dalle malattie cui l'individuo va sempre più di frequente incontro col trascorrere del tempo.

Per esemplificare questa contraddizione irrisolta si può citare il caso della valutazione spirometrica del polmone dell'anziano. Nella pratica quotidiana, nonostante apparentemente il ricorso a misure quantitative dovrebbe mettere al riparo dal rischio di misdiagnosi, ci si divide tra chi si rifugia nell'imprecisa, elusiva ed un po' ipocrita definizione di "ai limiti di norma" e chi invece confida acriticamente nella verità assoluta dei numeri, per cui un risultato comunque posto al di sotto del limite inferiore della distribuzione "normale" (LLN) basta a fare diagnosi di malattia.

Questo esempio mette in luce i limiti dell'impostazione diagnostica più tradizionale e l'importanza di fornire un sostegno di evidenza ai numeri forniti dal classico approccio funzionalista con rilievi di tipo strutturale, come quelli oggi resi disponibili da parte della diagnostica per immagini.

## **Tematica 1**

### **La diagnosi di enfisema**

Nel capitolo precedente si è fatto cenno alla debolezza di certa prassi tradizionale che, per effetto di una lettura unilaterale dei numeri e per scarsa dimestichezza con i complessi fenomeni della senescenza, conduce sovente a false diagnosi nell'anziano (vedi oltre): un incremento del volume residuo alla spirometria o una riduzione della densità radiologica (ambedue entro una certa misura compatibili con la normale involuzione senile del parenchima) bastano troppo spesso a fare porre diagnosi di enfisema anche dove non vi è traccia anamnestica di esposizione significativa al fumo o ad altri inquinanti, né si registrano evidenze dei fenomeni distruttivi del parenchima polmonare, i soli che a rigore giustificano l'attribuzione dell'etichetta di "enfisema".

L'errore diagnostico può forse trovare parziale giustificazione nel fatto che ci si pone di fronte a un complesso di eventi e fenomeni spesso nuovi ed inusuali, per i quali non esistevano casistiche precedenti di rilievo né da parte dell'organismo erano stati sviluppati processi adattativi. Una più breve durata media della vita impediva infatti che esposizioni di modesta intensità a fattori lesivi e prestazioni fisiche per sé blandamente usuranti raggiungessero negli anni una somma d'intensità tale da essere risentiti come fattori connotati di negatività, capaci di modificare non soltanto i

quadri di presentazione, ma anche e soprattutto i percorsi evolutivi nel medio-lungo termine.

Paradigmatico sotto questo profilo è il caso della BPCO, un complesso di alterazioni (causate più frequentemente dal fumo di tabacco) che colpiscono dapprima le vie aeree, ma interessano ben presto anche il parenchima polmonare; quest'ultimo nel tempo subisce in misura sempre più rilevante insulti di tipo distruttivo che progressivamente conducono al quadro anatomico-patologico dell'enfisema polmonare. Dal momento che la comparsa e l'aggravamento di queste lesioni dipendono comunque dall'effetto di una certa intensità dell'esposizione lesiva, amplificato da una congrua durata (onde il calcolo dell'intensità dell'abitudine tabagica in termini di pack/year), assicurare una più prolungata sopravvivenza a fumatori di un non eccessivo numero di sigarette pro die può avere come "effetto collaterale" di esporre questi soggetti ad un rischio di pneumopatia simile a quello universalmente riconosciuto ai fumatori veramente accaniti. Questo non costituisce comunque la regola in quanto il grado di suscettibilità al danno da tabacco risulta assai variabile in ambito interindividuale: come conseguenza in età geriatrica è ormai possibile osservare una vasta gamma di quadri che spazia dai casi attesi di anziani già avanti sul percorso della malattia di grado severo sino agli inattesi quadri di coetanei con malattia non grave in quanto per sé poco evolutiva.

Appare chiaro che l'approccio ad una casistica così variegata non è semplice ed impone una metodologia, come l'imaging, in grado di cogliere tanto le più minute alterazioni periferiche degli anni di esordio della malattia, quanto la devastazione anatomo-funzionale che connota i casi inveterati in soggetti maggiormente predisposti.

Nella precedente trattazione è stato fatto cenno all'eterogeneità di quadri che la BPCO offre all'osservazione ed è stato citato il ruolo del tempo, che, pur se importante, non rappresenta l'esclusivo criterio interpretativo dell'evoluzione dei quadri. Infatti il tempo (e quindi la durata dell'esposizione) non sono l'unico fattore condizionante la gravità e le lesioni dell'enfisema: nel panorama della BPCO sono identificabili pattern o aspetti fenomenologici ricorrenti. In altre parole all'interno della vasta popolazione dei pazienti affetti da BPCO sono identificabili dei sottogruppi accomunati da un medesimo set di caratteristiche fenomenologiche, cioè da un "fenotipo" (vedi oltre).

Questo tipo di impostazione potrebbe apparire non solo scientificamente interessante, ma anche operativamente assai utile qualora dati sperimentali comprovassero l'ipotesi secondo cui i fenotipi differiscono tra loro anche per la diversa capacità di risposta ai trattamenti: in questo caso identificare il fenotipo consentirebbe di scegliere l'arma più adatta in ciascuna condizione con indubbi vantaggi sul piano del rapporto costo-beneficio.

Si delinea dunque uno scenario di rilevante complessità nel quale la convenzionale equazione (malattia = genotipo + esposizione a una noxa) si complica per effetto di variabili solo in parte studiate, tra le quali il meglio noto è sinora la senescenza che modula le caratteristiche fenomenologiche ed influenza variamente i percorsi evolutivi.

Secondo il National Heart, Lung and Blood Institute, l'enfisema si definisce come un ingrandimento anormale e permanente degli spazi aerei distali ai bronchioli terminali, accompagnato da distruzione delle pareti alveolari e senza palese fibrosi (Snider GL et al, 1985).

Si tratta dunque di una definizione su base anatomica: pertanto sino a tempi recenti, non essendo in genere disponibili rilievi biotipici o autotipici, la sua presenza veniva presunta, piuttosto che diagnosticata. Per porre diagnosi di enfisema ci si basava sulle evidenze indirette tratte dalla spirometria globale e dalla diffusione del CO.

Recentemente si è assistito ad una vera e propria rivoluzione, allorché i progressi delle tecniche di imaging hanno reso possibile che una vera diagnosi strutturale fosse realizzabile in vivo ed in modo non invasivo.

Coerentemente con i rilievi “cruenti”, la diagnostica per immagini consente di distinguere quattro principali tipi di enfisema:

- il tipo centrolobulare si manifesta più spesso nella porzione superiore dei diversi lobi e nell'ambito del lobulo polmonare secondario ha sede prossimale. Le aree colpite da questo tipo di enfisema possono confluire in

bolle, definibili a loro volta come aree di parenchima ben demarcate di ampiezza superiore al centimetro, circondate da una parete sottile di spessore submillimetrico (Klein JS et al, 1992);

- il tipo panlobulare si caratterizza invece per una localizzazione prevalente nelle porzioni inferiori, anche se tende ad interessare i polmoni in toto.

Nella sua forma pura si riscontra soltanto nel caso delle forme di enfisema giovanile da deficit genetico di alfa-1-antitripsina, mentre nella BPCO più spesso si associano aree con alterazione di tipo centrolobulare ed aree con interessamento di tipo panlobulare. All'HRCT questo enfisema si presenta come aree estese di parenchima con un livello di attenuazione uniformemente basso, cui coesiste una riduzione dell'evidenza dei vasi polmonari;

- il tipo parasettale o lobulare distale si presenta come aree a localizzazione subpleurica, in genere multiple e di piccole dimensioni (da pochi mm ad 1 cm); sul piano microscopico le alterazioni sono localizzate alla periferia del lobulo polmonare secondario ed adiacenti ai setti interlobulari;

- il tipo cicatriziale è caratterizzato dalla sua concomitanza con fenomeni cicatriziali cui è ovviamente connesso sul piano patogenetico. Si tratta infatti degli adattamenti anatomici che si realizzano a seguito delle sollecitazioni meccaniche (per esempio fenomeni di retrazione). Viene anche definito “irregolare” in quanto può colpire qualunque porzione dell'acino.

L'approccio diagnostico all'enfisema attraverso le immagini muove sempre da un tradizionale esame radiografico svolto in due proiezioni. La comparsa di alterazioni radiologiche riferibili ad enfisema non è un fenomeno precoce: le immagini possono spesso essere normali mentre il quadro broncostruttivo è già conclamato ed in genere all'epoca in cui le evidenze della radiologia segnalano la presenza di enfisema la diagnosi è stata già posta su base clinica (Nicklau et al, 1966).

La semeiotica radiologica dell'enfisema è ricca (tabella 1) e comprende rilievi direttamente riferibili all'aumento del contenuto aereo del parenchima (come la perdita di attenuazione) ed altri interpretabili come conseguenze adattative a tale aumento (come l'appiattimento delle cupole diaframmatiche) il più attendibile: tra questi rilievi è considerato un diaframma piatto e orizzontalizzato, meglio riconoscibile in proiezione laterale (Friedman, 2008). Per contro l'alterata morfologia della trachea costituisce un rilievo ancillare, al cui meccanismo patogenetico potrebbero concorrere sia un indebolimento delle cartilagini su base flogistica, sia l'effetto cronico della pressione intrapleurica positiva durante l'espiazione (Greene, 1978). Nel complesso si tratta comunque di evidenze suggestive piuttosto che indicative di enfisema: infatti alterazioni radiologiche simili sono registrate in condizioni di incremento del contenuto aereo polmonare da cause funzionali, come è il caso degli accessi broncospastici propri dell'attacco asmatico acuto. In quest'ultimo caso, a differenza che

nell'enfisema, i fenomeni di iperdistensione alveolare hanno carattere reversibile così come le corrispettive evidenze radiologiche. In relazione alle possibili alternative eziopatogenetiche si segnala che i caratteri connessi con l'iperinsufflazione del parenchima sono sensibili nei confronti dell'enfisema ma non sono altrettanto specifici; per contro il carattere relativo alla rarefazione della trama è specifico ma non parimenti sensibile (Thurlbeck e Muller, 1994).

L'accuratezza della diagnosi varia nella misura del 65-80% e dipende dalla gravità della distruzione parenchimale, risultando limitata nei casi di enfisema lieve o moderato.

L'approccio convenzionale alla diagnostica per immagini dell'enfisema prevedeva l'esame visivo delle sezioni da parte di un radiologo esperto che su questa base forniva una stima soggettiva dell'estensione dell'alterazione.

L'introduzione della TC nella pratica clinica ha aperto assai presto la strada all'introduzione di criteri diagnostici nuovi.

Principale tra questi nei primi anni di utilizzazione della TC è stato il visual scoring cioè l'attribuzione di un punteggio sulla base della citata valutazione soggettiva formulata da parte di un radiologo esperto. La resa diagnostica può essere migliorata affidando la diagnosi a due esperti operanti in modo indipendente e componendo gli eventuali dissensi con un accordo derivato dal confronto tra i due.



Nella tabella 2 è presentata una recente proposta di modalità di creazione di graduatoria basata su rilievi soggettivi ed applicabile anche su estesi studi multicentrici nei quali è necessario facilitare la standardizzazione dei rilievi onde limitare gli effetti della variabilità tra osservatori (Gieterna et al, 2011). Questo metodo ha il merito di impegnare l'esperto valutatore ad un approccio "complessivo" nell'ambito del quale l'osservatore non si limita ad applicare il patrimonio della sua esperienza per formulare una stima dell'estensione e della gravità dell'alterazione enfisematosa. Infatti l'esperto svolge un compito di revisione generale e di diagnostica differenziale: in altre parole l'osservatore è chiamato ad interpretare criticamente i rilievi della semeiotica radiologica alla luce anche di ipotesi interpretative alternative dell'iperdiafania, come l'esistenza di strutture cistiche isolate o multiple oppure fenomeni di air trapping ascrivibili ad una patologia delle piccole vie aeree.

In relazione al problema della confusione tra la perdita di attenuazione dei raggi X dovuta alla senescenza e quella dovuta all'enfisema, le valutazioni visuali tendono a sovrastimare l'estensione di quest'ultimo rispetto ai dati dello studio anatomopatologico (Bankier et al, 1999; Gurney et al, 1992).

Per contro è stato segnalato che per effetto del fondamento soggettivo su cui sono basate, queste tecniche quantitative possono tendere a sottostimare la presenza delle alterazioni enfisematose più lievi che pertanto possono sfuggire alla diagnosi (Muller et al, 1989).

Tuttavia, a sostegno dei meriti di queste metodologie è stato riferito che i punteggi visivi mostrano una forte corrispondenza con i dati spirometrici. Come precedentemente accennato, le evidenze spirometriche relative all'incremento del volume residuo e dell'indice di Motley (volume residuo diviso per capacità polmonare totale, espresso in %) non sono da considerare come probanti dell'enfisema; tuttavia esse costituiscono uno dei cardini principali dell'approccio diagnostico all'enfisema e sono comunque irrinunciabili (Parker et al, 1999).

Sulla strada della quantizzazione sempre più accurata e precisa dell'enfisema il progresso maggiore è stato rappresentato dalla densitometria cioè dallo studio della distribuzione delle frequenze dei valori di attenuazione dei raggi X.

Questa tecnica valutativa si basa su software di postprocessing che mettono in evidenza e quantizzano i pixel che si collocano entro un determinato range di densità. Le aree colpite da enfisema hanno essenzialmente contenuto aereo con un range di densità compreso tra -900 e - 1000 HU (Figura 1 ).

Precedenti tentativi di quantificare il disordine strutturale attraverso la misura del valore medio della densità hanno fallito in quanto è necessaria la presenza di enfisema esteso per ridurre significativamente la densità media del parenchima polmonare (Goddard et al, 1982; Pugatch, 1983). In un lavoro pionieristico Hayhurst rilevò che le regioni con densità tra -900 e

-1000 HU differivano significativamente nei pazienti con enfisema centrolobulare rispetto a quanto si rilevava nei soggetti senza altra evidenza di enfisema (Hayhurst et al, 1984). Successivamente Gould dimostrò che il rilievo di aree caratterizzate da bassa densità (tra -900 e -1000HU) poteva consentire di localizzare le zone di parenchima che ad un susseguente esame anatomopatologico si mostravano affette da enfisema macroscopico (Gould et al, 1988).

In questa direzione un lavoro di importanza cardinale è quello di Muller che nel 1988 segna lo spartiacque sulla strada dell'evoluzione dell'imaging toracico: gli autori (Muller et al, 1988) descrissero una tecnica basata su un software sviluppato per uno scanner General Electric e denominato "density mask". Tale software rappresenta e quantizza le aree a bassa attenuazione (low attenuation area LAA) cioè i voxel con densità in HU inferiore ad una soglia prefissata (p es -950 HU ovvero LAA <sub>-950</sub>). La density mask consente stime dell'estensione dell'enfisema ben correlate con le valutazioni anatomopatologiche del grado dell'alterazione.

Successivamente sono stati analizzati altri approcci basati sulle medesime grandezze fisiche, analizzandone matematicamente altri parametri descrittivi della distribuzione. Tra questi l'approccio più ovvio è quello di tenere conto del percentile n-esimo (per esempio 5°, 10°, 25°) della distribuzione: esso consiste nel definire nella curva di distribuzione della

densità, il livello del parametro in HU al di sotto del quale si distribuisce l'n % dei voxel (Matsuoka et al, 2010).

Il problema dei limiti dell'uso diagnostico dei parametri quantitativi derivanti, a fronte di alterazioni complesse, eterogenee ed irregolarmente disperse sul campo di osservazione appare tutt'altro che risolto. Al riguardo gli studi di confronto della resa delle valutazioni soggettive (o qualitative) e di quelle strumentali o quantitative (densitometriche) sono in numero limitato. Bankier et al hanno segnalato una correlazione valutabile come di grado da moderato a buono tra le due valutazioni; inoltre hanno osservato che l'occhio umano tende a sovrastimare l'estensione dell'enfisema rispetto all'esame istologico (Bankier et al, 1999). Ottime correlazioni sono state osservate anche in studi successivi (Gurney et al, 1992).

Tutte le metodologie in questione si confrontano sul problema della scelta del miglior valore soglia, in grado di assicurare soddisfacenti rese in termini di sensibilità e specificità. Anche su questo aspetto il contributo destinato ad influenzare maggiormente la successiva letteratura è quello già citato, di Muller et al (1988). Gli autori suggeriscono di porre la soglia a -910 HU che era il valore al quale si rilevava la migliore correlazione tra il rilievo di enfisema su tessuto resecato ed i rilievi densitometrici precedentemente realizzati in sezioni di 10 mm ottenute con uno scanner single slice.

Successivamente Gevenois et al (1995) propongono il valore di -950 HU su HRCT (su sezioni da 1 mm) senza contrasto come il valore che correla maggiormente con il rilievo macroscopico e microscopico di enfisema ottenuto da pazienti che erano stati sottoposti a resezione chirurgica per neoplasia o trapianto di polmone dopo l'esecuzione dell'indagine TC.

Madani et al (2006) con riferimento alla CT multidetector (MDCT), segnalano che porre la soglia tra -960 e -980 HU consente di rilevare la migliore correlazione con il grado di estensione dell'enfisema per spessori di 1.25, 5 e 10 mm. La scelta di questi parametri si accompagnava alla più forte correlazione con l'estensione dell'enfisema, sebbene tutti i valori di soglia posti al di sotto di -910 HU fossero significativamente correlati con gli indici anatomopatologici. Lo stesso gruppo di studiosi ha poi riferito che tutti i valori al di sotto del 18° percentile si correlavano con il grado di enfisema valutato all'anatomia patologica (Madani et al, 2007).

Dalla trattazione precedente emerge la complessità del problema di una standardizzazione delle procedure cui conformarsi per ottenere misure accurate e precise, oltre che riproducibili. In realtà i fattori potenzialmente in causa sono ancor più numerosi di quanto sinora analizzato: la tabella 3 contiene una lista dei più importanti tra tali fattori.

Sebbene il livello di inspirazione nel corso della procedura sia importante, questo non risulta clinicamente rilevante se lo scostamento non supera il 90% della capacità vitale per l'LAA <sub>-950</sub>. Per contro, una inspirazione

submassimale che riduca maggiormente il contenuto aereo degli alveoli può determinare una significativa sottostima del grado di enfisema (Madani et al, 2010). Secondo Bakker et al (2005) le misure densitometriche sono per sé altamente riproducibili e i fattori che rendono conto della maggior parte della variabilità sono lo scanner utilizzato e la gravità di malattia, posto che si applichi una correzione per il volume poiché questa riduce la variabilità interscan. La correzione per il volume risulta raccomandata negli studi longitudinali ed in quelli pre/post trattamento: l'applicazione di una correzione può ridurre la variabilità di un fattore di 2 (Stoel et al, 2008).

Il ruolo della dose, così come quello degli algoritmi di ricostruzione, è controverso e pertanto al riguardo non esistono linee guida condivise, anche se si deve convenire sull'esigenza che, quali che siano i parametri tecnici prescelti, questi vengano mantenuti costanti negli studi di follow up. Bisogna infine tener conto dell'eventuale coesistenza con patologie che aumentano la densità (per esempio nel caso di combinazione tra enfisema nei campi superiori e di fibrosi dei campi inferiori) (Cottin et al, 2005) e della possibile presenza di air trapping.

In tema di analisi dei fattori che influenzano la variabilità della resa diagnostica dei metodi basati sulla soglia densitometrica una variabile tanto importante quanto trascurata è l'età del paziente. La senescenza conduce fisiologicamente ad un incremento dell'area duttale ed alveolare con la conseguenza di una riduzione dell'attenuazione dei raggi X e della densità

all'HRCT (Verbeken et al, 1992). Si valuta che tra 20 e 70 anni d'età il valore medio della densità si riduca di circa 50 HU: tuttavia gli studi correlativi tra età e densitometria sono pochi e contraddittori (Rosenblum et al, 1980; Gevenois et al, 1996). Solo recentemente uno studio condotto dalla candidata (presentato nella seconda parte di questa tesi) ha dimostrato che le soglie densitometriche proposte nella letteratura recente sono affidabili anche in popolazione geriatrica ed espongono ad un basso rischio di sovradiagnosi di enfisema (Bellia et al, 2011).

Si è già fatto cenno precedentemente alla possibilità che il verificarsi di fenomeni di ridotta attenuazione dei raggi X riconosca la sua patogenesi in alterazioni non di tipo distruttivo, ma di tipo iperinsufflativo, ovvero in fenomeni di air trapping posti distalmente ad aree interessate da una patologia ostruttiva a carico delle piccole vie aeree. Una semplice metodologia proposta per utilizzare i dati densitometrici è la valutazione dei cluster cioè dei modi secondo i quali le aree di bassa attenuazione si presentano raggruppate.

Un'indagine recente basata sulla vasta coorte dello studio ECLIPSE ha dimostrato come si registri un buon grado di correlazione tra la valutazione qualitativa tramite score visuali e valutazioni densitometriche realizzate usando la tecnica della soglia, cioè calcolando la percentuale di voxel a densità inferiore a -950 HU e applicando al contempo un'analisi per cluster di bassa attenuazione (Gieterna et al, 2011). In altre parole, oltre a calcolare

la percentuale di spazio occupato dalle zone iperdiafane, si applicava una valutazione di come queste aree di ipoattenuazione fossero disposte spazialmente (Coxson et al, 2003; Mishima et al, 1999). Le aree a bassa attenuazione compatibili con la presenza di air trapping venivano descritte come tipicamente caratterizzate come piccoli cluster di voxel con ridotta attenuazione, mentre l'enfisema corrispondeva a cluster più ampi, specialmente nelle fasi avanzate della malattia. I risultati di questo studio indicano una buona associazione tra valutazione qualitativa e valutazione quantitativa: in particolare l'analisi per cluster, pur non consentendo da sola una adeguata discriminazione tra i diversi tipi di alterazione, fornisce al valutatore elementi differenziali utili, così da ottimizzare la corrispondenza tra il prodotto di un occhio attento ed esperto e quello fornito dalla combinazione analisi densitometrica + analisi per cluster.

I cardini della definizione della BPCO sono rappresentati dai due aspetti fondamentali della malattia, il cui ruolo è centrale ai fini del manifestarsi sul piano clinico e funzionale. Il riferimento va alla componente parenchimale da una parte ed alla compromissione delle vie aeree dall'altra. Entrambe le componenti sono sempre presenti, tuttavia in gradi e con modalità diverse tali da giustificare un'ampia eterogeneità di modalità di estrinsecazione sul piano delle manifestazioni clinico funzionali (McNee, 2005).



Nonostante la gamma delle possibili presentazioni sia virtualmente infinita, tuttavia è possibile identificare un numero limitato di fenotipi “clinici”. Con questa espressione si fa riferimento ad un complesso di elementi clinici e funzionali ricorrenti all’interno della popolazione dei pazienti: questi complessi fenomenologici identificano i gruppi di soggetti che condividono alcuni essenziali caratteri come la responsività ai trattamenti o la tendenza evolutiva nel tempo e per conseguenza la prognosi. Ne discende che il concetto di fenotipo clinico amplia il connotato del termine fenotipo dall’accezione convenzionale che fa riferimento generico al prodotto dell’interazione tra genotipo ed ambiente sino a tentare di distinguere all’interno della complessità dei fenomeni il carattere o il gruppo di caratteri in grado di condizionare il successo di interventi curativi o dell’intera strategia terapeutica, ovvero in grado da consentire di anticipare previsioni attendibili sugli effetti *quoad vitam* o *quoad valetudinem*. Sotto questo profilo si inverte la tendenza culturale che a partire dagli anni ’60 del secolo trascorso ha segnato il percorso evolutivo della pneumologia e cioè la spinta a ricondurre l’evidente eterogeneità a tratti comuni e a comportamenti condivisi. E’ in questa prospettiva che è stato coniata l’espressione-”ombrello” di BPCO, accomunando essenzialmente tutti i quadri di patologia cronica broncoostruttiva e tutti i quadri segnati dal ruolo eziopatogenetico del fumo di tabacco.

Negli anni più recenti, a partire in particolare dai risultati dei grandi trial clinici controllati, si è fatta strada una revisione interpretativa: costosi studi multicentrici hanno conseguito risultati negativi o parziali o borderline a causa del fatto che la necessità di raccogliere i grandi numeri imposti dalle esigenze della statistica ha avuto per effetto l'inclusione di pazienti eterogenei, in mezzo ai quali c'era forse un sottogruppo che in virtù di caratteristiche sinora misconosciute ha risposto meglio al trattamento sperimentale conseguendo i risultati attesi. Il futuro della BPCO consisterà probabilmente nello sviluppo di questa prospettiva attraverso la validazione delle proposte di classificazione dei fenotipi clinici in congrui studi longitudinali condotti in popolazioni di pazienti attentamente caratterizzati anche con l'essenziale apporto delle metodiche di imaging (Han et al, 2010).

Una volta definite, almeno sul piano metodologico, le distanze tra polmone “sano”, anche se invecchiato, e polmone “malato” si è aperta dunque la promettente prospettiva di focalizzare sui tratti che accomunano e su quelli che dividono i pazienti, di fatto rivisitando antichi modelli interpretativi della BPCO (Fletcher et al, 1968), come quelli del “pink puffer” e del “blue bloater”, basati sulla distinzione tra “tipo enfisematoso” e “tipo bronchiale” dell'ostruzione cronica al flusso aereo (Burrows et al, 1966). Lo scopo è eminentemente pratico e consiste nell'individuare le peculiarità distintive dei sottogruppi di pazienti che si caratterizzano per diversa

responsività ai trattamenti e/o diversa prognosi. Ancora una volta questa rivisitazione è resa possibile dai progressi della diagnostica per immagini e dall'integrazione tra saperi e metodologie che costituiscono il filo conduttore di questa tesi. In questo ambito il contributo più determinante è stato offerto da Pistolesi et al (2008). Gli autori partendo da una base dati relativa a 322 pazienti affetti da BPCO ed applicando un'analisi per cluster hanno elaborato un modello multivariato basato su nove variabili: queste comprendevano la storia clinica (caratteristiche dell'espettorato), l'esame obiettivo (rumori aggiunti, iperfonesi), la spirometria (indice di Tiffeneau) e la radiografia del torace (aumento del disegno vascolare, inspessimento delle pareti bronchiali, iperdistensione, ridotta densità). Il modello è stato testato su di un set di validazione costituito da 93 pazienti sottosti ad HRCT: è stato possibile ripartire il campione di validazione in due gruppi le cui caratteristiche cliniche, funzionali e radiografiche corrispondevano o alla predominanza del fenotipo ostruttivo delle vie aeree oppure a quella del fenotipo distruttivo del parenchima. Questo risultato conferma i vantaggi di un approccio integrato multispecialistico e multidimensionale; esso inoltre mette in luce il valore dell'HRCT come indagine di riferimento in quanto rappresenta il metodo diagnostico più ravvicinabile per contenuto informativo all'anatomia patologica. Infine esso richiama all'attenzione l'opportunità di non considerare superata una buona indagine radiografica: quest'ultima, in circostanze di limitazioni organizzative e budgetarie e

purchè sia garantita la standardizzazione dei criteri di lettura, può comunque arricchire e sostanziare l'inquadramento diagnostico complessivo.

.

## **Tematica 2**

### **La valutazione degli effetti dell'inspirazione profonda sul comportamento delle vie aeree nella patologia broncostruttiva**

La fisiopatologia di rilevanti malattie polmonari croniche ruota intorno al fenomeno dell'ostruzione bronchiale e bronchiolare. Alla base di questo evento complesso si pongono non solo la riduzione di calibro delle vie aeree o l'iperinsufflazione del parenchima polmonare; accanto a queste classiche chiavi di interpretazione della broncoostruzione ne emerge una di per sé non nuova, ma solo recentemente riconosciuta come interessante e ricca di prospettive di impulso all'incremento delle conoscenze di fisiopatologia applicata. Si tratta del fenomeno della distensibilità delle vie aeree i cui fondamenti risalgono al concetto di "interdipendenza" tra vie aeree e parenchima (Parè e Mitzner, 2012), che fu oggetto di eleganti studi negli anni '70 ed '80 del secolo trascorso (Orehek et al, 1975; Orehek et al, 1981).

Man mano che lungo l'albero bronchiale si procede in direzione distale, insieme col diminuire progressivo del calibro, si registra un assottigliamento della parete della via aerea che perde le maggiori strutture di sostegno, quali la cartilagine o un cospicuo strato muscolare. Alla periferia del polmone a dare efficace sostegno alle vie di minor calibro (bronchioli) non rimane altro che il parenchima stesso. I setti interalveolari, che trovano inserzione radialmente sulla superficie esterna delle piccole vie

aeree, esercitano su di esse una trazione che ne assicura la pervietà. Condizione necessaria per il buon funzionamento è l'integrità di questi tralci: in assenza di quest'ultima, la via aerea periferica (così convenzionalmente definita se caratterizzata da un diametro inferiore a 2 mm) non può che collassare, particolarmente nelle manovre espiratorie forzate, per effetto delle elevate pressioni positive intratoraciche. Queste ultime si generano quale effetto del sommarsi della pressione di ritorno elastico polmonare e della pressione esercitata dalla contrazione dei muscoli espiratori. Esse determinano la chiusura delle piccole vie a valle del cosiddetto "punto di eguale pressione" (EPP), cioè del tratto al cui livello la pressione interna alla via aerea, che va riducendosi in direzione centripeta, eguaglia il livello della pressione intratoracica (Pedersen e Butler, 2011).

Speculare rispetto al concetto dell'interdipendenza vie aeree-parenchima come causa di broncoostruzione è quello dell'interdipendenza come fondamento della capacità di dilatare le vie aeree, esercitata da parte delle inspirazioni profonde (Brown e Mitzner, 2001): tale proprietà broncodilatatrice delle manovre inspiratorie profonde pone in primo piano nelle valutazioni della broncoostruzione e dell'iperinsufflazione l'obbligo dell'attenzione alla "volume history": in altre parole nell'interpretazione dei test funzionali basati sulla volumetria occorre tener conto delle variazioni di volume che hanno immediatamente preceduto la misura

funzionale oggetto di attenzione (principalmente manovre di inspirazione profonda).

Il ricorrere spontaneo ed inavvertito di periodiche manovre di iperinsufflazione polmonare può quindi essere considerato una importante funzione protettiva dell'apparato respiratorio: il suo scopo è quello di assicurare la migliore efficienza della distribuzione della ventilazione attraverso il controllo della pervietà bronchiale nei diversi settori del polmone, con particolare rilievo per quelli posti in sede declive e, pertanto, sottoposti anche agli effetti del gradiente gravitazionale. Digni di nota sono anche alcuni benefici secondari delle inalazioni profonde, come l'effetto di stimolo della clearance muco-ciliare (Lapin, 2002).

L'interesse nei confronti dello studio di questi fenomeni è tornato a crescere nell'ultimo quindicennio soprattutto nella prospettiva dello studio dell'iperreattività bronchiale e del modello della broncocostrizione indotta in asmatici (Brusasco et al, 1999; Jensen et al, 2001). Questo ultimo consiste nella capacità dell'inspirazione profonda di contrastare gli effetti del challenge bronchiale, ripristinando il normale calibro bronchiale dopo broncocostrizione. Per spiegare il comportamento patologico è stato ipotizzato che negli asmatici il citato meccanismo di trazione radiale esercitata dall'impalcatura connettivale posta intorno al bronchiolo sia assente o, comunque, di ridotta efficacia.

Le conseguenze sono potenzialmente importanti in quanto viene limitata l'efficienza di un complesso sistema funzionale regolatorio nel quale importanti fattori di natura anatomica condizionano il buon funzionamento. Questi fattori sono rappresentati nell'asma dall'aumento di spessore della parete delle vie aeree, dovuto alla flogosi cronica ed ai conseguenti processi di "rimodellamento" cioè di rimaneggiamento adattativo delle strutture (Lazaar e Panettieri, 2003) Per contro nell'enfisema il ruolo patogenetico fondamentale viene svolto dalla perdita di attacchi alveolari radiali, quale parte della distruzione parenchimale che sin dalle fasi precoci di malattia costituisce il tratto distintivo dell'enfisema (Corsico et al 2003, Scichilone et al, 2005).

La gamma degli effetti delle profonde inspirazioni non si esaurisce con quelli protettivi nei confronti del broncospasmo indotto. Nel soggetto sano l'iperdistensione degli spazi aerei, attraverso la trasmissione delle pressioni sulle vie aeree, agisce sia come broncoprotettrice (cioè previene la broncocostrizione), sia come broncodilatatrice (nel senso di risolvere la broncocostrizione). L'effetto broncoprotettivo delle inspirazioni profonde risulta più potente dell'effetto broncodilatatore: i due effetti si realizzano attraverso meccanismi fisiopatologici differenti. Come prima accennato, i soggetti con iperreattività bronchiale, indipendentemente dalla fenomenologia clinica (asma o rinite) con cui si esprime, dimostrano la perdita dell'effetto broncoprotettivo delle manovre profonde, restando conservato, anche se



attenuato, l'effetto dilatatore delle vie aeree. Il deficit dell'effetto protettivo delle inspirazioni profonde potrebbe rappresentare non un epifenomeno della condizione asmatico-iperreattiva ma una delle cause stesse della comparsa dell'iperreattività bronchiale e dell'asma (Scichilone et al, 2001).

In considerazione della rilevanza che fattori anatomici diversi rivestono nel determinismo del grado di distensibilità delle vie aeree nell'asma e nella BPCO, non sorprende il fatto che l'indagine tomografica ad alta risoluzione abbia assunto un ruolo centrale nello studio di questi fenomeni e delle loro conseguenze.

In confronto con l'HRCT i test funzionali convenzionali mostrano una radicale limitazione: essi informano in modo globale sulla funzione esplorata offrendo di fatto valori medi dei parametri valutati senza alcun rilievo sulle singole componenti anatomiche e sulla loro eterogeneità di comportamento (Brown e Mitzner, 1985): qualunque misura funzionale delle vie aeree riflette contemporaneamente il comportamento delle grandi e delle piccole vie aeree, così come lo stato delle vie chiuse e quello dell'elasticità parenchimale. L'HRCT offre invece la possibilità di esaminare le singole specifiche strutture e di studiarne anche le risposte dinamiche posturali, farmacologiche o connesse con la volume history. Sebbene il rischio da radiazioni ponga un indubbio limite alla possibilità di prolungare o di ripetere le indagini di HRCT, quest'ultima costituisce in atto la miglior risposta all'esigenza di studiare le singole vie aeree in vivo.

Negli anni recenti ha trovato sviluppo un più diretto approccio allo studio fisiopatologico delle vie aeree anch'esso basato sull'HRCT: attraverso tale metodica è possibile ottenere in vivo immagini dettagliate sulla geometria dell'albero bronchiale nel suo complesso, così come sulle singole vie aeree (Brown RH, Mitzner W, 2003). In questo caso l'attenzione è stata diretta sul comportamento di due fondamentali descrittori dello stato delle vie aeree, quali lo spessore della parete ed calibro del lume (Figura 2). I valori di questi due parametri descrivono il livello anatomico, la condizione strutturale ed il grado di disfunzione nelle diverse situazioni cliniche. Disporre di questi dati può quindi consentire di valutare in modo diretto quale impatto abbiano il rimodellamento bronchiale nell'asma o la rottura della trama connettivale del parenchima nella BPCO.

In questa prospettiva ai dati dell'HRCT vengono applicati software di postprocessing come la multiplanar reconstruction (Hasegawa et al, 2006). Come già per altri aspetti della diagnostica per immagini, i primi tentativi di misurazione delle vie aeree si sono avvalsi di metodiche qualitative o semiquantitative. In pratica i perimetri interno ed esterno delle vie aeree venivano evidenziati a mano sull'immagine e su questi veniva effettuato il calcolo mediante cursore (Okazawa et al, 1996). Questa tecnica risultava poco efficace e associata ad una considerevole variabilità intra- ed inter-osservatore. Sono così state sviluppate tecniche computerizzate per una migliore e più corretta valutazione del lume e della parete delle vie aeree.

Un metodo diffuso di misurazione quantitativa delle vie aeree è quello proposto da Amirav et al (1993). Da allora significative innovazioni hanno consentito di integrare le informazioni sull'attenuazione con quelle sul calibro e lo spessore delle vie aeree, spostando la sede di queste valutazioni dal laboratorio di ricerca a quello della diagnostica quotidiana, riconducendo in tal modo i diversi quadri all'interpretazione fisiopatologica specifica per ciascun caso (Diaz et al, 2012).

### **Tematica 3**

#### **Il contributo dell'imaging allo studio di pneumopatie infiltrative diffuse**

Il problema delle pneumopatie infiltrative diffuse (PID) costituisce un punto focale nello sviluppo della moderna pneumologia: per molti decenni esso era stato relegato al ruolo di argomento di nicchia, riferibile ad un gruppo di “malattie orfane” ad esito più spesso infausto e comunque poco e male comprese. In realtà la prevalenza di queste malattie risulta ben più elevata di quanto prima stimato: si valuta che le PID costituiscano la motivazione delle consultazioni specialistiche pneumologiche in non meno del 15% dei casi (Bonomo et al, 2004).

La scena si è modificata negli ultimi decenni per effetto dei progressi della biologia applicata che hanno consentito di comprendere meglio le componenti e le dinamiche dei processi immunopatologici polmonari posti alla base delle PID. Si è compreso che spesso quadri simili possono essere comuni a processi diversi, alcuni dei quali richiamano una precisa noxa lesiva identificata con certezza (è il caso delle pneumoconiosi), altri un processo patogenetico identificabile, ancorchè ad eziologia ignota (come accade per la partecipazione polmonare nelle connettiviti), altri infine rimandano a processi complessi ed ancora non adeguatamente compresi sul piano etiopatogenetico (come è il caso della fibrosi polmonare idiopatica, FPI, inquadrabile sul piano anatomo-patologico come polmonite

interstiziale usuale, UIP). L'approccio immunobiologico, facilitato dall'uso sempre più esteso della broncofibroscopia e del lavaggio bronco-alveolare, non ha però dato luogo allo sviluppo di indici biologici semplici, affidabili ed utilizzabili nell'inquadramento clinico-prognostico e nell'orientamento delle scelte terapeutiche (Meyer et al, 2012). Nel passato l'estrema eterogeneità patogenetico-evolutiva, coniugata alla scarsa specificità della presentazione clinica, determinava la necessità del ricorso a tecniche invasive, come quelle biotiche.

Anche in questo settore della pneumologia è stata la radiologia, con l'applicazione estensiva dell'HRCT, che ha consentito di mettere a punto routine diagnostiche alternative, limitando l'approccio invasivo a casi selezionati perché particolarmente difficili (Hodnet e Naidich, 2013). In particolare, con l'avvento degli scanner in grado di eseguire la MDCT è divenuto possibile eseguire la scansione dell'intero torace in una singola apnea: in tal modo, attraverso la ricostruzione accurata dell'intera gamma delle immagini a strato sottile desiderate, in assenza di artefatti, è possibile riconoscere i dettagli anatomici a partire dalle strutture del lobulo polmonare secondario e "tracciare" le più minute alterazioni del parenchima, delle vie aeree e dei vasi. A tal fine un supporto ulteriore alla definizione diagnostica può derivare dalla combinazione con l'analisi densitometrica in grado di integrare il contenuto informativo dell'immagine, confrontando, ove opportuno le immagini acquisite in

inspirazione massimale (alla capacità vitale) con quelle relative all'espiazione altrettanto completa (cioè al volume residuo).

La stessa tecnica della MDCT, facilitando il postprocessing, rende agevolmente disponibili immagini relative a proiezioni del torace secondo assi diversi dal tradizionale approccio trasversale. Inoltre facilita la ricostruzione tridimensionale delle alterazioni architetturali caratteristiche di talune condizioni, come la FPI, più che di altre (Sallustio et al, 1997). L'analisi delle immagini ha consentito di assicurare la certezza interpretativa di quadri difficili, per esempio differenziando le lesioni del polmone ad alveare da quelle dell'enfisema parasettale (Arakawa e Homna, 2011).

L'importanza di questa acquisizione di competenze nell'imaging toracico risulta tanto più evidente se si considera che essa ha permesso di rivedere radicalmente il “dogma centrale” secondo cui enfisema e fibrosi polmonare sono il frutto di meccanismi patogenetici concettualmente posti agli antipodi. Negli anni più recenti è stata infatti descritta e confermata la possibilità dell'insorgenza di quadri combinati di fibrosi polmonare e di enfisema (Cottin et al, 2005). Non è tuttavia ancora chiaro se ci si trovi di fronte ad una specifica patologia o comunque ad uno specifico “fenotipo” oppure se si tratti di fenomeni di comorbilità connessa con il fatto che le due patologie, pur se assai diverse negli esiti anatomico-clinici, condividono importanti fattori patogenetici come l'invecchiamento (entrambe le malattie

hanno piena estrinsecazione in età matura o senile) e un certo rapporto con l'esposizione a simili noxae ambientali, tra cui in primis il fumo di tabacco. L'argomento è di importanza notevole poiché alcuni studi dimostrano che la condizione combinata di enfisema e fibrosi polmonare espone maggiormente al rischio di ipertensione arteriosa polmonare e dà luogo ad una più elevata mortalità (Cottin e Cordier, 2005; Mejiia et al, 2009).

E' emerso chiaramente che una combinazione di dati clinici, esami di laboratorio, indagini radiologiche consente di mettere a punto algoritmi interpretativi in grado di risolvere il quesito diagnostico nella maggioranza dei casi di interstiziopatia evitando le sgradite e rischiose procedure biotiche (Raghu et al, 2011).

Più specificamente gli studi di diagnostica per immagini hanno consentito di definire criteri morfologici qualitativi, applicabili nella maggioranza dei casi e riguardanti soprattutto la compromissione dell'interstizio, la presenza di fibrosi, l'esistenza di aree "a vetro smerigliato", la diffusione di bronchiectasie. (Figura 3) Tuttavia è opportuno segnalare come circa la metà dei casi con FPI dimostrata attraverso l'esame istologico su campione biotico non mostra un pattern ben definito all'HRCT a causa dell'assenza di una o più delle caratteristiche ritenute tipiche (come per esempio il polmone ad alveare (Figura 4) oppure per effetto della prevalenza di alterazioni meglio compatibili con diagnosi alternative alla UIP, quali tra le altre la non specific interstitial pneumonia (NSIP), la sarcoidosi, l'alveolite

allergica estrinseca, la sclerosi sistemica, il lupus (Flaherty et al, 2003; Sverzellati et al, 2010). Tra le evidenze che suggeriscono una diagnosi alternativa alla UIP/FPI si segnalano il risparmio delle basi, la presenza di noduli centro lobulari, il riscontro di placche pleuriche o quella di versamento nella stessa sierosa.

Per questa ragione le linee guida delle maggiori società scientifiche mondiali (ATS/ERS/JRS/ALAT) hanno formalmente definito i caratteri delle immagini HRCT in presenza delle quali la diagnosi di UIP può essere considerata come “definita” o “possibile” o “inappropriata” (Raghu et al 2011).

Non mancano i contributi sperimentali diretti a valutare indicazioni e limiti di proposte di un approccio diagnostico quantitativo. Nello studio di Camiciottoli et al (2007), svolto su pazienti nei quali l'interstiziopatia era secondaria ad una sclerosi sistemica sono stati testati indici derivati dalla densitometria, come il livello medio di attenuazione, nonché la skewness e la curtosi della distribuzione dei valori densitometrici: questi ultimi parametri definiscono rispettivamente il grado di asimmetria rispetto alla classica gaussiana e la forma della distribuzione in funzione dello "spessore" delle code, ovvero il grado di "appiattimento" di una distribuzione. (Yamashiro et al 2011). La valutazione di questi strumenti di analisi quantitative dell'HRCT dimostra che l'analisi densitometrica è più riproducibile della stima soggettiva degli esperti e correla meglio con i



risultati dei test di funzionalità respiratoria. Ne deriva da parte degli autori la proposta dell'utilizzo dei parametri descrittivi della morfologia degli istogrammi densitometrici sia negli studi trasversali, sia in quelli longitudinali aventi come bersaglio le interstiziopatie nella loro variabilità. In linea con tali positive considerazioni sono i successivi risultati dello studio di Matsuoka et al pubblicato nel 2011 e riferito ad un campione di soggetti sani fumatori. Questi risultati indicano che i valori espiratori ed il rapporto E/I della skewness e della curtosi riflettono l'ostruzione delle vie aeree e l'air trapping.

Non esiste invece attualmente alcun accordo generale su protocolli standardizzati per valutare in modo quantitativo l'entità del coinvolgimento polmonare nelle PID. Il problema è particolarmente importante nei casi segnati da una prognosi peggiore, come la FPI o il coinvolgimento polmonare nella sclerosi sistemica: infatti in questi casi ci si confronta con l'evidente criticità della scelta del trattamento, con l'esigenza di monitorarne gli effetti in modo attento, nonché con la necessità di disporre di parametri "solidi" in base ai quali prendere la decisione di applicare trattamenti innovativi o sperimentali, spesso di incerta efficacia e gravati di consistente rischio di effetti collaterali. Il problema ha dunque due facce, entrambe assai impegnative: da una parte nel test si ricerca la precocità di risposta che consenta la diagnosi in una fase in cui la malattia conservi ancora margini di reversibilità; dall'altra l'auspicio è che il test sia capace

di fornire anche una dimensione delle alterazioni che saranno i bersagli del trattamento o correlati attendibili di questi ultimi. Nello specifico set up delle PID a carattere cronico-evolutivo il raggiungimento degli obiettivi suddetti corrisponde a definire lo stadio evolutivo delle lesioni d'organo, lungo l'itinerario che dalla flogosi alveolitica conduce al danno strutturale anatomico sostanzialmente irreversibile. L'HRCT del torace si è dimostrata tecnica dotata di alta sensibilità, sin dalle fasi precoci della malattia, buona accuratezza nella discriminazione tra FPI e patologia polmonare secondaria a patologie sistemiche, nonché di elevata capacità nel quantificare l'estensione della malattia. Tuttavia, la sua valenza viene ridotta sul piano applicativo se non si utilizza un adeguato sistema di quantificazione delle informazioni che vengono fornite dall'indagine stessa. Un modello di risposta a questa domanda diagnostica è rappresentata dalla proposta elaborata da Warrick et al (1991) con riferimento alla componente parenchimale polmonare della sclerosi sistemica (Tabella 4).

Gli autori hanno messo a punto un metodo di valutazione semiquantitativa delle alterazioni radiologiche che attribuisce un punteggio da 1 a 5 ai vari tipi di lesione elementare, secondo criteri di gravità e un punteggio da 1 a 3 in relazione all'aumentare del numero dei segmenti polmonari interessati dalla malattia. La quantizzazione in differenti punteggi parziali consente una somma dei diversi pesi, ottenendo in tal modo uno score globale. Su questa strada un contributo di

approfondimento è stato offerto dalla candidata (Bellia et al, 2009). Seguendo la metodologia di base appena indicata, studiando il medesimo modello della sclerosi sistemica è stata valutata la resa diagnostica ottenibile ripartendo le somme parziali in funzione della capacità di distinguere, rispettivamente, una componente “alveolitica” ed una “fibrotica” dell’indice di Warrick per valutare se specifiche alterazioni del quadro HRCT potessero descrivere fasi evolutive diverse del danno polmonare, correlandosi ad altrettanto specifiche alterazioni funzionali respiratorie. I risultati confermano il ruolo diagnostico del metodo ai fini della classificazione di gravità, anche per effetto dell’introduzione di due indici costituiti dalle somme parziali delle alterazioni tomografiche riconducibili alla componente flogistica ed alla componente fibrotica

## **Presentazione delle ricerche condotte sulla tematica 1**

### **La diagnosi di enfisema**

Sulla base delle considerazioni sin qui formulate sui progressi nella diagnostica integrata che vedono il ruolo centrale dell'HRCT, ma non trascurano di considerare i fattori di variabilità delle risposte, è stata data priorità ad uno studio, di carattere “fondante” sul piano della validazione dell'approccio impiegato. Inoltre, si è tenuto conto dell'impatto della citata rivoluzione demografica che propone allo studio soggetti anziani spesso al confine incerto tra salute e infermità. Si è trattato di una indagine caso-controllo avente per oggetto i caratteri densitometrici alla tomografia computerizzata distintivi del fisiologico “polmone senile” (nel quale si registra comunque una perdita di attenuazione dei raggi X per effetto di una condizione di alveolo ectasia e ductectasia), posti a confronto con quelli propri del patologico polmone enfisematoso, correttamente caratterizzato per la prevalente presenza di lesioni distruttive. Lo studio mirava a valutare l'applicabilità all'enfisema delle soglie diagnostiche pubblicate in letteratura ed in tal modo a dare una dimensione al rischio di diagnosi falsamente positive all'indagine TC integrata dal rilievo densitometrico.

Il quesito anatomico-clinico-funzionale riveste un particolare interesse in quanto per effetto del contrarsi della natalità e della mortalità osserviamo l'incremento del numero degli anziani che spesso si presentano con storia incerta di esposizione a rischi respiratori (per esempio non fumatrici a

lungo conviventi con fumatori inveterati) e con un pattern clinico confondente anche per la frequente occorrenza di comorbidità multiple (in particolare cardiovascolari).

Lo studio è stato condotto su 47 adulti sani di età superiore ai 65 anni (range 65-91) nei quali sono state studiate retrospettivamente gli esami TC del torace eseguiti per ragioni cliniche diverse, nel corso di altra patologia non polmonare. Il fine era di valutare i valori di densità nella diagnosi differenziale tra polmone senile ed enfisema. Il campione comprendeva 29 femmine e 18 maschi tra cui 36 non fumatori ed 11 ex fumatori, non affetti da patologia polmonare. Il gruppo patologico di riferimento è stato composto da 9 soggetti di sesso maschile di età compresa tra 69 ed 81 anni, affetti da BPCO e con conclamata evidenza clinica, funzionale e radiologica di enfisema.

Tutti sono stati sottoposti a TC convenzionale del torace, seguita da valutazioni di densità di regioni diverse dell'immagine, rispettivamente ai campi polmonari superiori medi ed inferiori. Per tenere conto della variabilità delle misure e per definire i limiti del comportamento patologico, oltre alla densità media è stato calcolato il limite inferiore della norma (LLN) corrispondente al 5° percentile inferiore della distribuzione della densità.

I risultati dello studio hanno evidenziato come la distribuzione dei valori di densità polmonare espressa come LLN consenta di discriminare tra

l'involuzione senile del parenchima polmonare e l'enfisema propriamente detto; infatti l'utilizzo delle soglie densitometriche presenti in letteratura implica un trascurabile rischio di impropria diagnosi di enfisema in soggetti anziani indenni da tale patologia (Figura 5).

I risultati di tale studio hanno condotto alla pubblicazione del seguente lavoro originale in extenso su peer review journal:

**Bellia M**, Benfante A, Menozzi M, Augugliaro G, Scichilone N, Cannizzaro F, Midiri M, Bellia V. [Validation of lung densitometry threshold at CT for the distinction between senile lung and emphysema in elderly subjects.](#) Monaldi Arch Chest Dis. 2011; 75:162-6.

## **Contributo sperimentale originale relativo alla tematica 2**

### **La valutazione degli effetti dell'inspirazione profonda sul comportamento delle vie aeree nella patologia broncostruttiva**

Nel quadro dell'approccio plurispecialistico e pluritecnologico proposto è stato avviato e completato un l'altro importante filone di ricerca che riguardava l'applicabilità dell'HRCT nello studio dei fenomeni dell'interdipendenza tra vie aeree e parenchima. L'attenzione è stata rivolta allo studio della distensibilità delle vie aeree, cioè degli effetti di broncodilatazione e di protezione dalla broncocostrizione che possono essere esercitati da variazioni della "volume history" determinate da manovre di inspirazione profonda.

Sulla base della scelta dell'approccio interdisciplinare prescelto le variabili che nell'asma e nella BPCO influenzano la distensibilità delle vie aeree sono state esplorate tramite HRCT secondo una tecnica messa a punto ed affinata negli anni precedenti. Lo studio ha riguardato un campione composto da dodici pazienti asmatici (M/F: 7/5) e da otto pazienti con BPCO (M/F: 7/1), accomunati da una ostruzione bronchiale, di entità sovrapponibile.

La distensibilità è stata calcolata sulla base della differenza del diametro del lume bronchiale misurato radiologicamente (mediante VIDA, specifico software di post.processing delle immagini da HRCT) a volumi di riempimento differenti.

A parità di grado di broncocostrizione tra asma e BPCO la distensibilità non si differenziava statisticamente nelle due malattie. Negli asmatici essa è risultata correlata al FEV<sub>1</sub>% predetto, mentre nei pazienti affetti da BPCO il dato correlava con il valore di RV% predetto (Figura 6-7-8). Questo risultato suggerisce l'eterogeneità dei meccanismi patogenetici alla base del comportamento delle vie aeree e consistenti rispettivamente nella riduzione della pervietà bronchiale e nell'*air trapping* che influenzano nelle due patologie la risposta broncodilatatrice ai respiri profondi.

I risultati di tale studio sono stati oggetto della pubblicazione del seguente lavoro originale in extenso su peer review journal

A Benfante, **M Bellia**, N Scichilone , F Cannizzaro, M Midiri , R Brown R, V Bellia.

[Airway distensibility by HRCT in asthmatics and COPD with comparable airway obstruction.](#) COPD. 2013; 10: 560-6.

In questo contesto è stato poi focalizzato il ruolo dello spessore delle vie aeree quale importante variabile di tipo fisico, determinata nelle fasi avanzate di malattia dai fenomeni del rimodellamento della parete, a loro volta capaci di conferire rigidità e capacità di resistere alla distensione ed



alla compressione in caso di aumento del differenziale pressorio tra interno ed esterno della via aerea stessa.

Anche questa osservazione è stata condotta sui dati dell'HRCT raccolti nel campione di soggetti asmatici e bronchitici prima citato e caratterizzato da un valore medio di ostruzione bronchiale non significativamente differente nelle due malattie (FEV1% pred.:  $69.0 \pm 4.8\%$  vs.  $61.3 \pm 5.9\%$ ,  $p=0.31$ ; asma vs. BPCO). In questo studio, oltre alla distensibilità prima citata, è stato misurato lo spessore della via aerea che è stato espresso come frazione del diametro della via stessa.

Sono state misurate oltre 700 vie aeree da 2.0 a 23.1 mm di diametro. (Figura 9-10). I risultati contrastano con l'ipotesi interpretativa che vede nell'incremento di spessore della parete un fattore che conferisce rigidità e perciò si oppone ai meccanismi distensivi delle vie. Infatti non è stata dimostrata alcuna relazione tra spessore della parete e distensibilità della via aerea: questo risultato chiama in causa l'efficacia di altri fattori collegati al parenchima e riferibili all'interdipendenza tra questo ultimo e la via aerea in esso ospitata.

I contenuti della ricerca sono stati presentati come poster in occasione dei congressi annuali 2011 della associazione italiana degli pneumologi ospedalieri (AIPO), del congresso annuale 2012 della Società Europea di Radiologia (ESR) e del congresso annuale 2013 dell'American Thoracic Society (ATS):

Benfante A., **Bellia M.**, Scichilone N., Brown R., Midiri M., Bellia V.  
Valutazione della risposta bronchiale ai respiri profondi mediante HRCT  
nell' asma e nella BPCO. [poster al Congresso Nazionale AIPO 2011]

**Bellia M.**, Scichilone N, Cannizzaro F, Benfante A, Brown R, Bellia V,  
Midiri M HRCT evaluation of bronchial response to deep inspiration in  
asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), EPOS™,  
ESR's Electronic Presentation Online System ECR 2012.

Scichilone N, Benfante A, **Bellia M.**, Cannizzaro F, Midiri M, Brown R,  
Bellia V Airway wall thickness by HRCT does not affect airway  
distensibility in asthma and COPD [ Poster presentation al congresso ATS  
2013].

### **Contributo sperimentale originale relativo alla tematica 3**

#### **Il contributo dell'imaging nello studio di pneumopatie infiltrative diffuse**

Come previsto nella programmazione delle ricerche del corso di dottorato, parallelamente al filone relativo alle patologie croniche broncoostruttive, ha trovato sviluppo il tema delle specifiche applicazioni che l'HRCT può avere nell'inquadramento qualitativo e quantitativo delle pneumopatie infiltrative diffuse. In particolare, l'attenzione è stata focalizzata sulla partecipazione polmonare nella sclerosi sistemica, condizione nella quale spesso si osserva una compromissione della capacità di performance fisica in assenza di evidenze chiare sul ruolo relativo che può essere esercitato da una disfunzione respiratoria o da un deficit della condizione nutrizionale, entrambi molto frequenti tra gli sclerodermici. Quale contributo innovativo in risposta al quesito patogenetico sono state studiate le correlazioni tra le complesse alterazioni HRCT a carico dell'interstizio da una parte e dall'altra i risultati relativi alla condizione nutrizionale ed alla capacità di esercizio fisico. Le alterazioni delle immagini TC sono state valutate con punteggio codificato secondo Warrick, da noi validato per l'applicazione alla sclerosi sistemica con la seguente pubblicazione originale a stampa

**Bellia M**, Cannizzaro F, Scichilone N, Riili M, Triolo G, Midiri M, Lagalla R. HRCT and scleroderma: semiquantitative evaluation of lung damage and functional abnormalities. Radiol Med 2009 Mar, 114 (2) 190-203

Lo stato della nutrizione e la capacità di esercizio sono stati valutati, oltre che con la bioimpedenza, in modo longitudinale e non invasivo mediante un sistema di registrazione portatile a sensori multipli (Armband). Essi inoltre sono stati posti in correlazione con i risultati di una prova da sforzo submassimale eseguita mediante 6-minutes walking test (Figura 11). L'attività svolta è stata diretta alla rielaborazione ed analisi dei dati relativi ad una osservazione condotta su 27 soggetti sclerodermici ed 11 volontari sani bilanciati per età e sesso. E' stato osservato che pazienti sclerodermici in apparentemente buone condizioni di nutrizione e di funzione respiratoria presentavano una massa magra ed una durata dell'attività fisica inferiori ai controlli. I risultati sono stati oggetto della seguente presentazione in forma di poster in occasione del congresso annuale 2011 della Società Europea di Radiologia:

**Bellia M**, Messina M, Cannizzaro F, Scichilone N, Battaglia, Giardina A, Bellia V, Triolo G, Midiri M. Pulmonary functional and radiological correlations of nutritional status and physical activity in systemic sclerosis EPOS™, ESR's Electronic Presentation Online System ECR 2011

con conseguente realizzazione del seguente lavoro originale:

Battaglia S, **Bellia M**, Giardina A, Serafino-Agrusa L, Messina M, Midiri M, Triolo G, Scichilone N, Bellia V. Daily physical activity is reduced in patients with scleroderma and early lung involvement. (In atto in fase di sottomissione)

Per quanto riguarda la ricerca in corso, nel 2012 è stato iniziato un nuovo programma che è proseguito ed è tuttora in realizzazione. Anche questo protocollo è ispirato a criteri di multidisciplinarietà in quanto prevede l'apporto di pneumologi, radiologi ed endocrinologi. Il programma ha per oggetto le manifestazioni respiratorie di tipo disfunzionale e clinico che possono colpire i soggetti affetti da patologia ipofisaria, manifestatasi attraverso una sindrome acromegalica. Attualmente il patrimonio di conoscenze al riguardo appare assai limitato: tuttavia si registra un crescente interesse in ambito pneumologico: è noto ormai che patologie disventilatorie notturne (per esempio OSAS) colpiscono il 60-70% dei pazienti acromegalici. Inoltre è emerso che la mortalità da cause respiratorie risulta tre volte più elevata in questi ultimi rispetto alla popolazione generale.

Da questi dati deriva l'attenzione rivolta ai rapporti (in larga parte inesplorati) tra assetto endocrino-metabolico ed effetti sul polmone intesi

nel senso della compromissione dell'interstizio, coerentemente con le caratteristiche qualificanti di tutto il programma di ricerche del dottorato rappresentate dall'attenzione ai rapporti struttura-funzione quali emergono dall'applicazione di moderne tecniche di studio radiologico e funzionale. Lo studio è stato condotto su 10 pazienti (5M/5F) che in fase di stabilità clinica erano già stati sottoposti a completo inquadramento endocrino-metabolico. Ciascuno è stato sottoposto a valutazioni della spirometria, della diffusione alveolo-capillare al CO, dell'emogasanalisi ed a misure dell'NO esalato. In giornata successiva è stato eseguito esame HRCT con analisi densitometrica delle immagini. I risultati dello studio mettono in luce che in acromegalici non sintomatici e non esposti a noxae pneumolesive si registra una complessiva integrità anatomo-funzionale dell'apparato respiratorio. Tuttavia, pur in assenza di evidenze di compromissione conclamata della funzione, possono rilevarsi evidenze di alterazioni della capacità di diffusione al CO, con un range di valori di KCO (cioè corretti per il volume alveolare) esteso tra 56 e 111%. Inoltre si è rilevata una correlazione statisticamente significativa tra questi ultimi dati ed i valori di densità radiologica del parenchima polmonare.

I risultati di tale studio sono stati sottoposti per la presentazione in forma di poster in occasione del congresso annuale 2014 della Società Italiana di Radiologia SIRM:

Bellia M, Scichilone N, Giordano C, Benfante A, Ciresi A, Midiri M.  
Interessamento polmonare nel paziente acromegalico: approccio integrato  
radiologico-funzionale

Questo complesso di evidenze, pur provenendo da uno studio pilota, condotto su una patologia infrequente e raramente portata all'attenzione dello pneumologo, suggerisce che la patologia endocrina in questione può causare danni respiratori e che questi sfuggono alla normale attenzione dei clinici a causa della inadeguatezza dell'approccio convenzionale che prevede clinica e spirometria e che più raramente include la diffusione alveolo capillare ed ancor meno frequentemente prevede l'HRCT con analisi densitometrica delle immagini. Ulteriori e più estesi studi a carattere longitudinale sono richiesti per una più approfondita ricognizione su meriti e limitazioni dell'approccio proposto.

## **Considerazioni finali**

Il panorama della medicina clinica va cambiando sotto i nostri occhi per effetto dell'accelerazione di fenomeni per sé non nuovi, ma che stanno assumendo dimensioni e peso non prevedibili già pochi anni or sono. Il mondo si popola di anziani che hanno resistito alle malattie infettive ma che ora combattono con le malattie cronico-degenerative, spesso legate all'involuzione dell'ambiente ed a esposizione a noxae lesive solo in parte note. Dopo aver cercato per decenni di ricondurre a grandi quadri nosologici unitari (come la BPCO) pazienti e quadri morbosi simili ma distinti, scopriamo che è forse più vantaggioso studiare le ragioni delle eterogeneità delle presentazioni e dei comportamenti evolutivi. Nutriamo la fondata speranza che imparare a conoscere i fenotipi ci aiuterà a porre in essere trattamenti che, in quanto mirati, ottimizzino il rapporto costo-beneficio, quale moderna pacifica applicazione del motto latino "divide et impera".

Se questa è la strada da percorrere non vi è dubbio che lo studio dei rapporti tra struttura e (dis)funzione debba assumere un ruolo sempre più centrale attraverso l'uso di strumenti di valutazione di facile impiego, di costo contenuto e complessivamente accettabili da parte del paziente. Oggi i progressi delle tecnologie del'imaging, insieme con lo sviluppo dell'informatica, rendono disponibili questi strumenti. La storia recente dell'HRCT del torace ed i successi conseguiti per questa via



nell'acquisizione di indispensabili conoscenze sull'enfisema, sulle patologie delle vie aeree e sulle PID ci inducono a ritenere che attraverso la conoscenza delle correlazioni radiologico-funzionali e attraverso la collaborazione stretta tra i diversi specialisti è stato correttamente e fruttuosamente avviato il processo di inquadramento delle pneumopatie croniche diffuse, premessa indispensabile ai fini dell'impostazione di più efficaci iniziative di prevenzione e di trattamento.

**Tabella 1** Rilievi della radiologia tradizionale suggestivi di enfisema

- diffusa riduzione dell'attenuazione dei raggi
- iperinsufflazione polmonare
- appiattimento degli emidiaframmi
- orizzontalizzazione delle coste
- aumento dei diametri toracici con tendenza alla forma “a botte”
- aumento degli spazi retrocardiaco e retrosternale
- rarefazione del disegno vascolare particolarmente evidente in sede periferica subpleurica e mantellare:
- trachea “a fodero di sciabola”.

**Tabella 2** Proposta di classificazione di gravità dell'enfisema su base soggettiva utilizzata nello studio Eclipse (Gieterna et al, 2011)

0%, classe 0: assenza di enfisema;

< 5%, classe 1: trascurabile

5-25%. classe 2: lieve

26-50%, classe 3: moderato

51-75%, classe 4: grave

>75%. classe 5: molto grave.

Lo scoring viene completato con l'indicazione topografica di eventuale predominanza nel lobo inferiore, nel lobo superiore o diffuso e, ove possibile, con la segnalazione dall'orientamento strutturale riconosciuto dall'osservatore (centrolobulare, panlobulare, parasettale).

**Tabella 3** Fattori che possono influenzare le misure densitometriche

- gravità dell'enfisema
- coesistenza di patologie diverse
- tipo di scanner
- dose somministrata
- scelta della soglia
- algoritmo di ricostruzione dell'immagine
- spessore della sezione
- livello di inspirazione

#### **Tabella 4**

Lesioni polmonari elementari considerate nello score di Warrick (Warrick et al, 1991)

1. opacità “ground glass” (espressione di alveolite attiva o fibrosi microscopica), costituita da tenue e sfumato aumento della densità polmonare di fondo, nella quale i bronchi e i vasi rimangono evidenti come attraverso un vetro smerigliato;
2. irregolarità dell’interfaccia tra pleura periferica e parenchima polmonare adiacente;
3. linee settali da ispessimento dei setti interlobulari e linee sub-pleuriche (ispessimenti lineari posti entro 1 cm dalla pleura);
4. immagini “ad alveare” ovvero “honeycombing” (spazi cistici di 6–10 mm di diametro con ispessimento delle pareti su più strati concentrici);
5. cisti subpleuriche a pareti sottili.

FIG 1

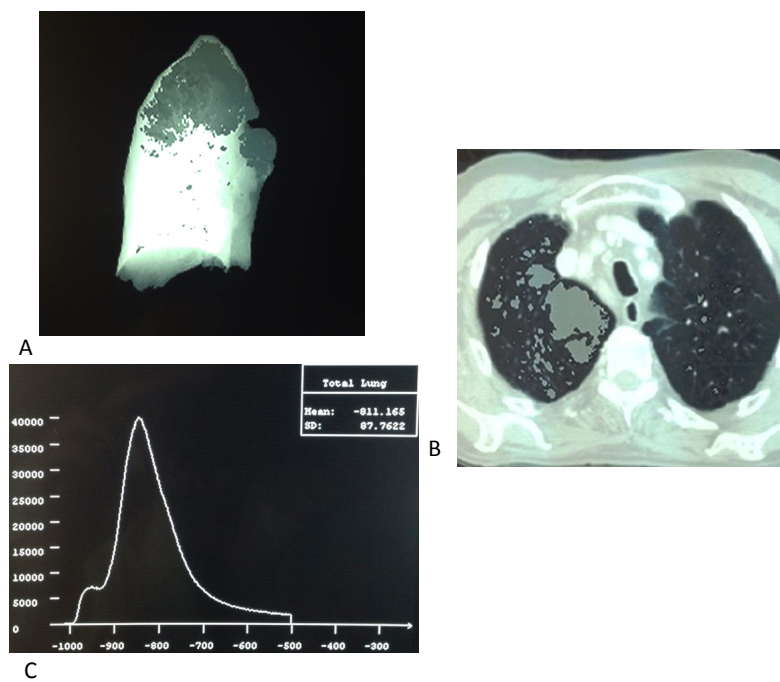


FIG 2

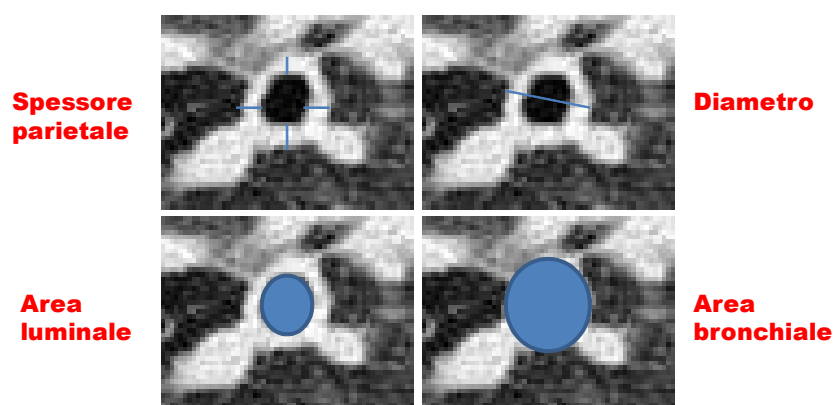


FIG 3

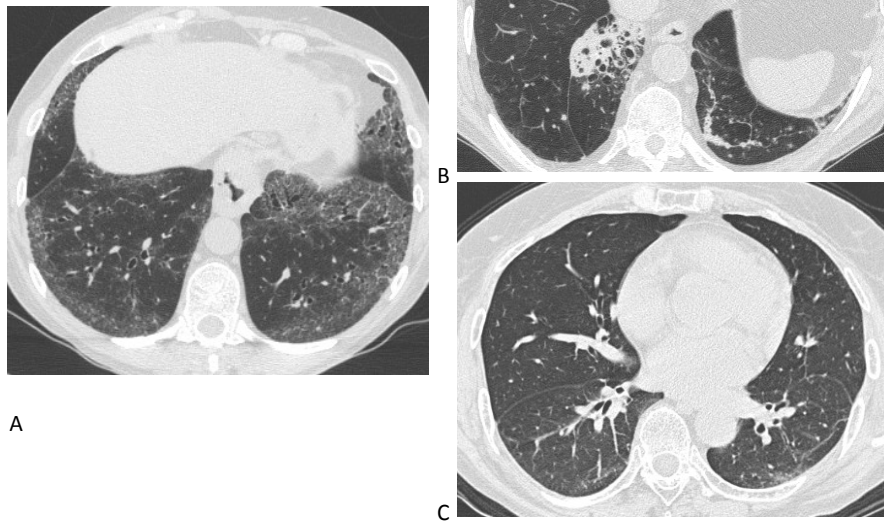


FIG 4

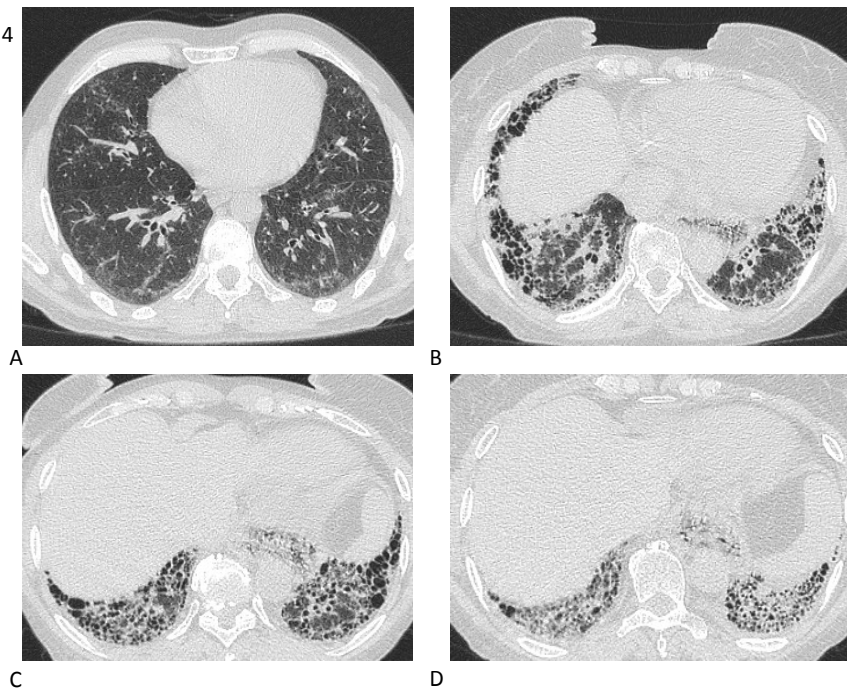


FIG 5

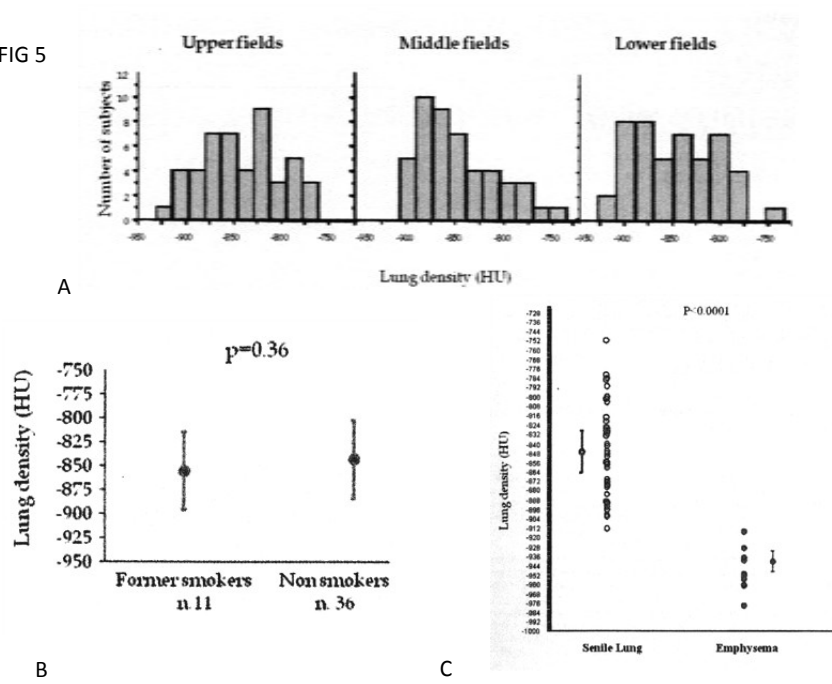




FIG 6

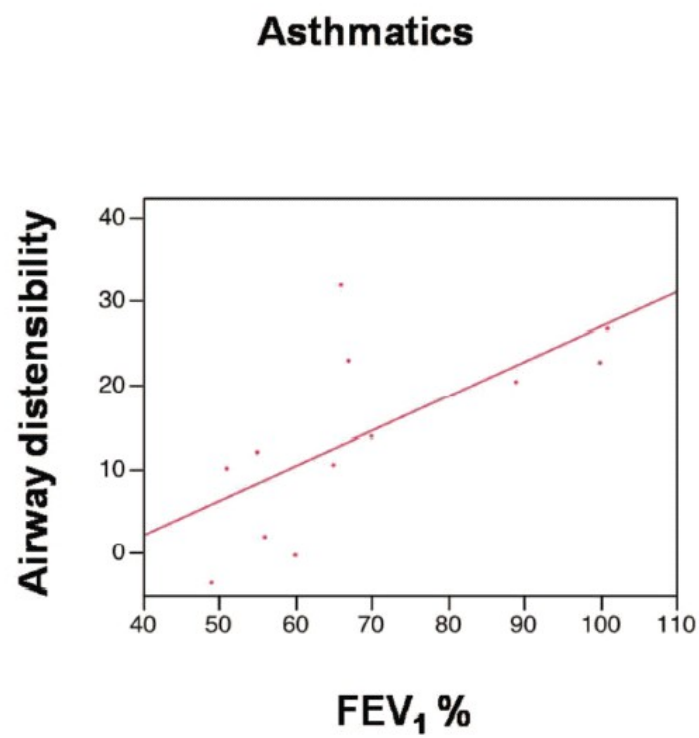


FIG 7

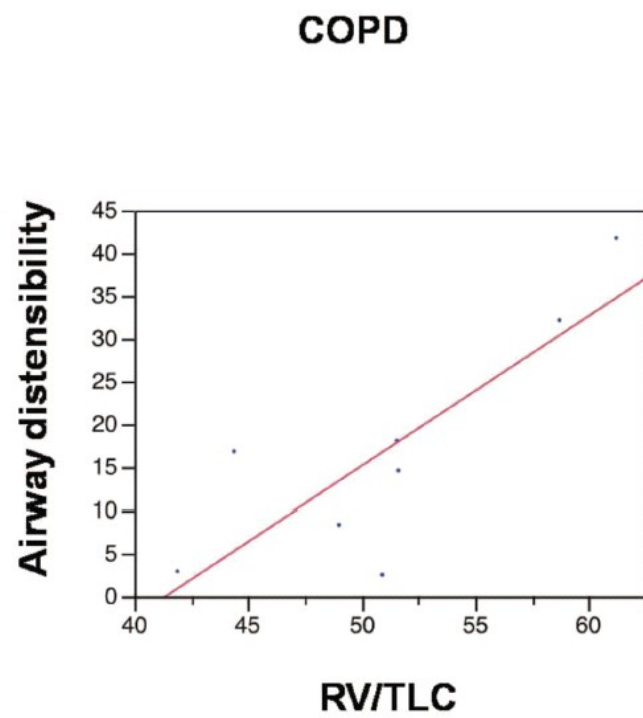


FIG 8

## COPD

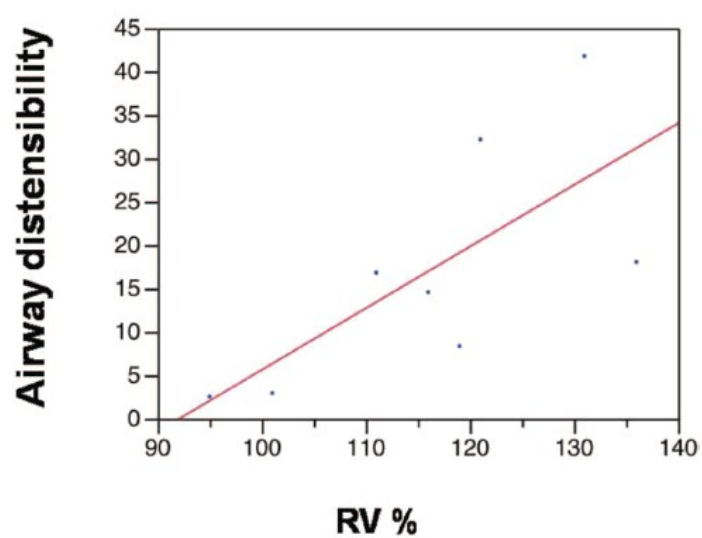


FIG 9

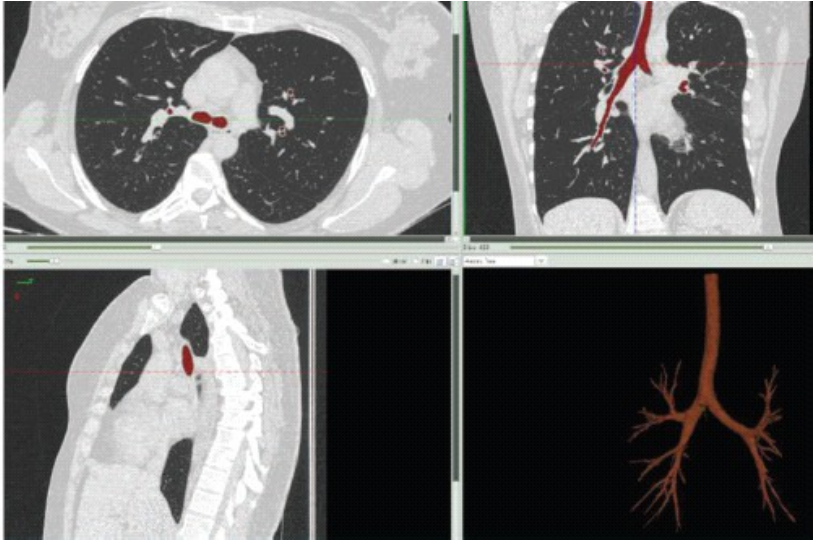


FIG 10

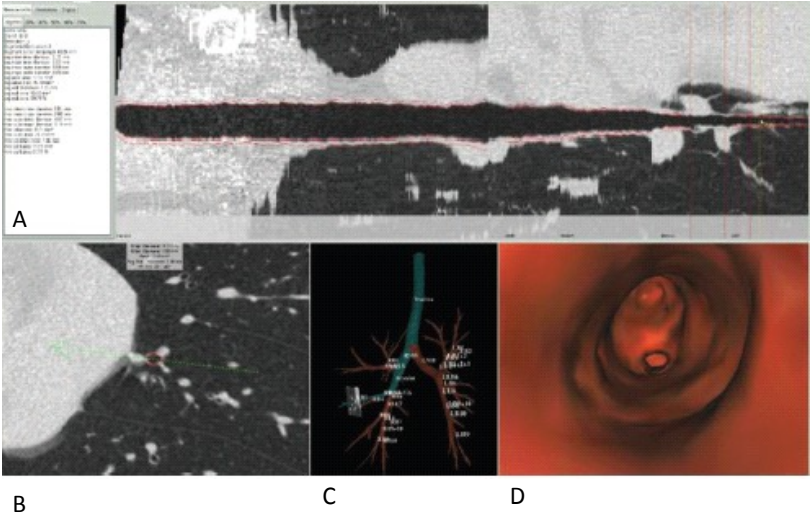
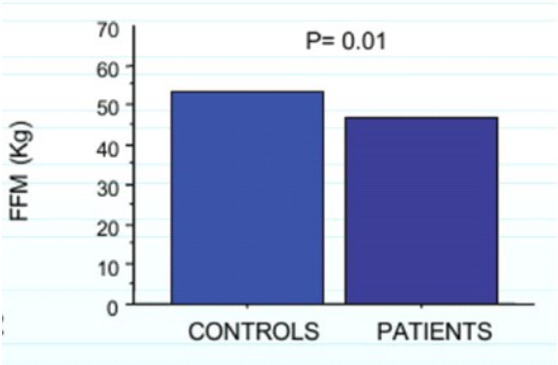


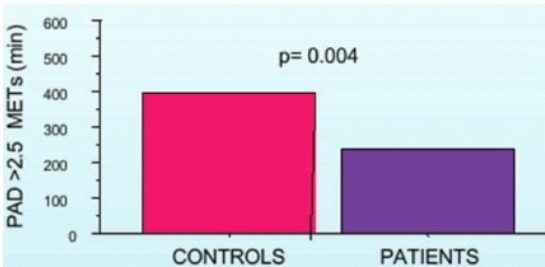
FIG 11



A



B



C

## **Legende**

FIG 1: Immagini esemplificative di fasi di postprocessing di immagini TC.

A-B) Ricostruzione tridimensionale di un polmone destro e immagine assiale corrispondente dalle quali è possibile rilevare ampia area di ridotta attenuazione corrispondente a porzioni di parenchima polmonare riconosciute dal software come aree di densità HU inferiori alla soglia stabilita come cut-off per enfisema (-950 HU) C) Relativa curva densitometrica del polmone destro che evidenzia una componente con valori inferiori alla soglia di -950 HU.

FIG 2: A-B-C-D) Immagini HRCT che evidenziano come sia possibile ottenere in vivo informazioni dettagliate sulle singole vie aeree con particolare riferimento a spessore parietale, diametro, area luminale e area bronchiale.

FIG 3: Anomalie polmonari elementari rilevabili con la HRCT nelle PID

A) Vetro smerigliato e bronchioloectasie B) Fibrosi, bronchioloectasie e ispessimento settale C) Linee subpleuriche.

FIG 4: Anomalie polmonari rilevate con la HRCT in un caso di fibrosi A)

Vetro smerigliato B-C-D) Polmone ad alveare con distribuzione prevalente in sede basale .

FIG 5: A) Distribuzione dei valori di densità polmonare nei campi polmonari superiori, medi ed inferiori nei soggetti in età senile non enfisematosi. B) Comparazione tra la media dei valori di densità polmonare nel sottogruppo dei soggetti non enfisematosi: ex-fumatori vs. non fumatori. C) Differenze nei valori di densità polmonare tra polmoni senili ed enfisematosi. E' indicato il valore di significatività statistica

FIG 6: Diagramma che mostra come nell'asma la distensibilità delle vie aeree correla con il FEV 1 % del predetto ( $r^2=0.45, p=0.018$ )

FIG 7: Diagramma che mostra come nella BPCO la distensibilità delle vie aeree correla con RV / TLC% ( $r^2= 0,68, p= 0.01$ )

FIG 8: Diagramma che mostra come nella BPCO la distensibilità correla con il volume residuo (RV) % del predetto ( $r^2=0.51, p= 0.046$ )

FIG 9: Immagini relative alle fasi di post-processing delle scansioni TC: ricostruzioni secondo piani diversi ed evidenziazione del lume delle vie aeree in rosso.

FIG 10: Immagini relative alle fasi di post-processing delle scansioni TC. A-B) Esempio di ricostruzione di una via aerea effettuata dal software VIDA C) Ricostruzione tridimensionale delle vie aeree D) Immagine esemplificativa di navigazione endobronchiale virtuale.

FIG 11: A) Armband B) Diagramma che mostra le differenze significative relative alla massa magra (FFM) tra casi e controlli ( $p=0,01$ ). C) Diagramma che mostra le differenze nella durata dell'attività fisica (PAD) tra casi e controlli ( $p=0,004$ )

## Bibliografia

Amirav I, Kramer SS, Grunstein MM, Hoffman EA. Assessment of methacholine-induced airway constriction by ultrafast high-resolution computed tomography. J Appl Physiol. 1993; 75:2239-50

Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. Am J Roentgenol 2011;196:773–782.

[.Bakker ME](#), [Stolk J](#), [Putter H](#), [Shaker SB](#), [Parr DG](#), [Piitulainen E](#), [Russi EW](#), [Dirksen A](#), [Stockley RA](#), [Reiber JH](#), [Stoel BC](#). Variability in densitometric assessment of pulmonary emphysema with computed tomography. [Invest Radiol](#). 2005; 40: 777-83.

Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin section CT densitometry. Radiology 1999; 211: 851-858

Bellia M, Benfante A, Menozzi M, Augugliaro G, Scichilone N, Cannizzaro F, Midiri M, Bellia V. [Validation of lung densitometry threshold at CT for the distinction between senile lung and emphysema in elderly subjects](#). Monaldi Arch Chest Dis. 2011; 75: 162-6



[Bellia M](#), [Cannizzaro F](#), [Scichilone N](#), [Riili M](#), [Triolo G](#), [Midiri M](#), [Lagalla R](#). HRCT and scleroderma: semiquantitative evaluation of lung damage and functional abnormalities. [Radiol Med](#). 2009; 114: 190-203

Benfante A, Bellia M, Scichilone N, Cannizzaro F, Midiri M, Brown R, Bellia V: Airway distensibility by HRCT in asthmatics and COPD with comparable airway obstruction COPD 2013; 5: 560-566

Bonomo L, Feragalli B, Mereu M, Guddo F. High resolution computed tomography of the lung. Advances in MDCT. 2004; 1: 38-48

Brown RH, Mitzner W. [Airway response to deep inspiration: role of inflation pressure.](#)

J Appl Physiol 2001; 91: 2574-8.

[Brown RH](#), [Mitzner W](#) Understanding airway pathophysiology with computed tomography. J Appl Physiol 2003; 95:854-62.

Brusasco V, Crimi E, Barisione G, Spanevello A, Rodarte JR, Pellegrino R. Airway responsiveness to methacholine: effects of deep inhalations and airway inflammation. J Appl Physiol 1999; 87: 567-73.

Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Wootliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. Lancet 1966;87:830-835.

[Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, Meoni E, Nacci F, Diciotti S, Barcaroli C, Conforti ML, Pistolesi M, Matucci-Cerinic M, Mascalchi M. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. Chest. 2007; 131:672-81.](#)

Corsico A, Milanese M, Baraldo S, Casoni GL, Papi A, Riccio AM, Cerveri I, Saetta M, Brusasco V. [Small airway morphology and lung function in the transition from normality to chronic airway obstruction.](#) J Appl Physiol 2003; 95: 441-7

Cottin V, Cordier JF: Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an experimental and clinically relevant phenotype. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1605-1610

[Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires \(GERM O P\).](#)

Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. [Eur Respir J](#). 2005; 26: 586-93.

Coxson HO, Withall KP, Nakano Y et al Selection of patients for lung volume reduction surgery using a power law analysis of the computer tomographic scan. *Thorax* 2003; 58: 510-514

Diaz AA, Come CE, Ross JC, l San José Estépar R. Han MK, Loring SH, Silverman E, Washko GR. [Association between Airway Caliber changes with Lung Inflation and Emphysema Assessed by Volumetric CT Scan in subjects with COPD](#). *Chest*. 2012; 141(3): 736–744

-

Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, [Gross BH](#), [Toews GB](#), [Colby TV](#), [Travis WD](#), [Mumford JA](#), [Murray S](#), [Flint A](#), [Lynch JP 3rd](#), [Martinez FJ](#), Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58:143-8.

Fletcher C. M., Jones N. L., Campbell E. J.. Research into bronchitis and emphysema

*Postgrad Med J*. 1968; 44: 48–52

Friedman PJ Imaging studies in emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 494-500

[Gevenois PA](#), [de Maertelaer V](#), [De Vuyst P](#), [Zanen J](#), [Yernault JC](#)  
Comparison of computed density and macroscopic morphometry in  
pulmonary emphysema. [Am J Respir Crit Care Med](#). 1995; 152:653-7.

Gevenois P, Scillia P, de Maertelaer V, Michils A, De Vuist P, Yernault  
JC The effect of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung  
densitometry. Am J Roentgenol 1996; 167: 1169-1173.

Gieterna HA, Muller NL, Nasute Feuerbach PV, Sharma S, Edwards LD,  
Camp PG, Coxson HO. Quantifying the extent of emphysema: factors  
associated with radiologists' estimations and quantitative indices of  
emphysema severity using the ECLIPSE cohort. Acad Radiol 2011;  
18:661-671

Goddard PR, Nicholson EU, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in  
pulmonary emphysema. Clin Radiol 1982; 33:379-387

Gould [GA](#), [MacNee W](#), [McLean A](#), [Warren PM](#), [Redpath A](#), [Best JJ](#), [Lamb  
D](#), [Flenley DC](#) CT measurement of lung density in life can quantitate distal

space enlargement: an essential defining feature of human emphysema. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 380-392.

Greene R. “Saber-sheath” trachea: relation to chronic obstructive pulmonary disease. Am J Roentgenol 1978; 130: 441-445

Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ, Daughton D, Spurzem JR, Rennard SI.. Regional distribution of emphysema: correlation of high resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. Radiology 1992; 183: 457-463

Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PW, Macnee W, Make BJ, Rabe KF, Rennard SI, Sciurba FC, Silverman EK, Vestbo J, Washko GR, Wouters EF, Martinez FJ. [Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD](#). Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 1;182:598-604.

Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 15;173:1309-15

Hayhurst [MD](#), [MacNee W](#), Flenley [DC](#), [Wright D](#), [McLean A](#), [Lamb D](#), [Wightman AJ](#), [Best J](#). Diagnosis of pulmonary emphysema by computerized tomography. Lancet; 1984; 2: 320-322

Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Practical High-Resolution Computed Tomography-based Approach to Diagnosis and Management and a Review of the Literature. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188:141–149

Jensen A, Atileh H, Suki B, Ingenito EP, Lutchen KR. Airway caliber in healthy and asthmatic subjects: effects of bronchial challenge and deep inspirations. J Appl Physiol. 2001; 87: 506-15.

Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Muller NL High resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusion capacity. Radiology 1992; 182: 817-821

[Lapin CD](#) Airway physiology, autogenic drainage, and active cycle of breathing. [Respir Care](#). 2002; 47: 778-85.

Lazaar AL, Panettieri RA Jr. [Is airway remodeling clinically relevant in asthma?](#) Am J Med. 2003; 115: 652-9.

[Madani A](#), [De Maertelaer V](#), [Zanen J](#), [Gevenois PA](#) Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification-comparison with macroscopic and microscopic morphometry. [Radiology](#). 2007; 243: 250-7.

[Madani A](#), [Van Muylem A](#), [Gevenois PA](#) Pulmonary emphysema: effect of lung volume on objective quantification at thin-section CT. [Radiology](#). 2010; 25: 260-8.

Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA [Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--comparison with macroscopic and microscopic morphometry](#). Radiology. 2006; 238: 1036-43.

Matsuoka S, Yamashiro T, Washko GR, Kurihara Y, Nakajima Y, Hatabu H. [Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease](#). Radiographics. 2010 Jan;30(1):55-66.

McNee W Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 258-266.

Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. Chest 2009; 136:10-5.

Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown RR, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Soon Kim D, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C; Wood B, on behalf of the American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease Am J Respir Crit Care Med 2012; 185 1004–101

Miller RR, Muller NL, Vedral S, Morrison NJ, Staples CA Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 980-983

Mishima M, Hirai T Itoh H et al Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computer tomography in normal subjects and patients



with chronic obstructive pulmonary disease: Proc Natl Acad Science USA 1999; 26:96: 8829-8834.

[Müller NL](#), [Staples CA](#), [Miller RR](#), [Abboud RT](#) "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. [Chest](#). 1988 Oct;94(4):782-7.

Nicklau TM, Stowell DW, Christiansen WR, Renzetti AD, jr. the accuracy of the roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1966; 93: 889-899

Orehek J, Gayrard P, Grimaud C, Charpin J [Effect of maximal respiratory manoeuvres on bronchial sensitivity of asthmatic patients as compared to normal people](#). Br Med J. 1975; 18;1(5950):123-5.

Orehek J, Nicoli MM, Delpierre S, Beaupre A [Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma](#). Am Rev Respir Dis. 1981; 123: 269-72

Okazawa M, Muller N, McNamara AE, Child S, Verburgt L, Pare PD. Human airway narrowing measured using high resolution computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1557-62.

[Paré PD](#), [Mitzner W](#). Airway-parenchymal interdependence. [Compr Physiol](#). 2012; 2:1921-35.

Parker KJ, Bergin CJ, Clausen JL Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema score, and pulmonary function test results. Radiology 1999; 211:541-547

Pedersen OF, Butler JP. [Expiratory flow limitation](#). Compr Physiol. 2011; 1:1861-82.

Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, Marmai C, Lavorini, Meoni E, Marchesi C, Giuntini C. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. Respiratory Medicine 2008; 102: 367–376

Pugatch RD The radiology of emphysema. Clin Chest Med 1983; 4: 433-442

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, ColbyTV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, et al.; ATS/ERS/JRS/ALATCommittee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.

Rosenblum LJ, Mauceri RA, Wellenstein DE, Thomas FD, Bassano DA, Raasch BN, Chamberlain CC, Heitzman ER.. Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography. *Radiology* 1980; 137: 409-416.

[Sallustio G](#), [Bray A](#), [Colavito MH](#), [Pirroni T](#), [Marano P](#). High resolution computed tomography (HRCT) and new perspectives in functional radiology of the lung. [Rays](#). 1997; 22: 157-82

Scichilone N, Bruno A, Marchese R, Vignola AM, Togias A, Bellia V Association between reduced bronchodilatory effect of deep inspiration and loss of alveolar attachments. *Respir Res*. 2005; 6: 55.

Scichilone N, Permutt S, Togias A. The lack of the bronchoprotective and not the bronchodilatory ability of deep inspiration is associated with airway hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 413-9

Snider GL. [Distinguishing among asthma, chronic bronchitis, and emphysema.](#) Chest. 1985 Jan;87(1 Suppl):35S-39S

Stoel BC, Putter H, Bakker ME, Dirksen A, Stockley RA, Piitulainen E, Russi EW, Parr D, Shaker SB, Reiber JH, Stolk J. [Volume correction in computed tomography densitometry for follow-up studies on pulmonary emphysema.](#) Proc Am Thorac Soc. 2008 Dec 15;5(9):919-24.

Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, [Desai SR](#), [Copley SJ](#), [Aziz ZA](#), [Zompatori M](#), [Chilosi M](#), [Nicholson AG](#), [Poletti V](#), [Hansell DM](#). Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. Radiology 2010; 254: 957-64

Terenzio P. Afro. Phormio a. IV, sc. 1° 150 a.C.

Thurlbeck WM, Muller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. AJR 1994; 163:1017-1025

Vaupel JW. Biodemography of human aging. *Nature* 2010, 464: 536-542

Verbeken E, Cauberghs M, Mertens I, *et al.* The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest* 1992; 101: 793-9.

[Warrick JH](#), [Bhalla M](#), [Schabel SI](#), [Silver RM](#). High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. [J Rheumatol](#). 1991; 18: 1520-8.

Yamashiro T, Matsuoka S, Estépar RS, Bartholmai BJ, Diaz A, Ross JC, Murayama S, Silverman EK, Hatabu H, Washko GR. [Kurtosis and skewness of density histograms on inspiratory and expiratory CT scans in smokers](#). *COPD*. 2011 Feb;8(1):13-20.